DER NACHWEIS VON FIBRINOGEN- UND FIBRIN-SPALTPRODUKTEN BEI HUND, KATZE UND PFERD

Dorothea Hiller

Diss
München
1984

Aus der Medizinischen Tierklinik
Lehrstuhl für Spezielle Pathologie und Therapie
und für Gerichtliche Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Wilfried Kraft

DER NACHWEIS VON FIBRINOGEN- UND FIBRIN-SPALTPRODUKTEN BEI HUND, KATZE UND PFERD

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Dorothea Hiller
aus
Erdweg

München 1984

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. W. Kraft

Korreferent: Prof. Dr.Dr. h.c. J. Boch

Tag der Promotion: 27. Juli 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534901_0039

Gliederung

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Literatur	2
1.	Allgemein zum Gerinnungssystem	2
1.1.	Hämostase	2
1.1.1.	Vaskuläre Komponente	2
1.1.2.	Thrombozytäre Komponente	2
1.1.3.	Plasmatische Komponente	3
1.2.	Fibrinolyse	3
1.3.	Antithrombine und Antiplasmine	4
1.4.	Speziesspezifische Unterschiede der Gerinnungssysteme	4
1.5.	Latente Gerinnung und Fibrinolyse	5
2.	Koagulopathien	6
2.1.	Einteilung	6
2.2.	DIC und Hyperfibrinolyse	7
2.2.1.	Begriffsdefinition	7
2.2.	Auslösende Substanzen	9
2.2.2.1.	Auslösende Substanzen der DIC	9
2.2.2.2.	Auslösende Substanzen der Hyperfibrinolyse	9
2.2.3.	DIC und Hyperfibrinolyse bei verschiedenen Krankheitsbildern	9
2.2.4.	Beeinflussende Faktoren	12
2.2.5.	Klinik	13
2.2.6.	Prognose	14
2.2.7.	Diagnose	15
2.2.7.1.	Anamnese	15
2.2.7.2.	Labordiagnose	15
2.2.8.	Therapie	17
2.3.	Umsatzstörungen in der Tiermedizin	18
2.3.1.	Infektionskrankheiten	19
2.3.1.1.	Bakterielle Infektionen	19
2.3.1.2.	Virale Infektionen	19

2.3.2.	Urämie	20
2.3.3.	Tumoren	21
2.3.4.	Kolik des Pferdes	21
2.3.5.	Weitere Erkrankungen	21
3.	Fibrinogen- und Fibrin-Spaltprodukte	22
3.1.	Fibrinolyse	22
3.2.	Fibrinogen- und Fibrin-Spaltprodukte	24
3.2.1.	Entstehung	24
3.2.2.	Charakterisierung	25
3.2.2.1.	Fibrinogenzerfall	25
3.2.2.2.	Fibrinzerfall	26
3.2.3.	Eigenschaften	26
3.2.3.1.	Antithrombin VI	26
3.2.3.2.	Wirkung auf das RES	27
3.2.3.3.	Einfluß auf die Fibrinogensynthese	27
3.2.3.4.	Immunologische Eigenschaften	27
3.2.4.	Nachweis	28
3.2.4.1.	Qualitativ	28
3.2.4.2.	Quantitativ	29
3.2.5.	FSP und DIC	31
3.3.	Fibrinmonomere	32
3.3.1.	Entstehung	32
3.3.2.	Nachweis	33
III.	Zielsetzung der Arbeit	34
IV.	Eigene Untersuchungen	35
1.	Material und Methodik	35
1.1.	Material	35
1.2.	Methodik	36
1.2.1.	Blutgewinnung	36
1.2.2.	Laborarbeit	37
1.3.	Statistik	47

2.	Ergebnisse	48
2.1.	Vorversuche	48
2.1.1.	Haltbarkeit der Proben	48
2.1.2.	Haltbarkeit des Staphylokokken-Reagenz	50
2.1.3.	Veränderung des Gerinnungsstatus gesunder Tiere über einen längeren Zeitraum	50
2.2.	Ermittlung der Referenzwerte	51
2.3.	Ergebnisse bei kranken Tieren	56
3.	Diskussion	115
3.1.	Referenzbereiche für gesunde Tiere	115
3.2.	Ergebnisse bei kranken Tieren	118
3.3.	Tests in der Praxis	123
V.	Zusammenfassung	125
VI.	Summary	126
VII.	Literatur	127
VII.	Lebenslauf	138

Abkürzungen

Äth.	Äthanoltest
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung (coagulation)
Fibr.	Fibrinogen
FM	Fibrinmonomere
FSP	Fibrinogen- und Fibrin-Spaltprodukte
Gesch.	Geschlecht
Jh.	Jahre
Korrel.	Korrelation
m.	männlich
Max.	Maximalwert
Min.	Minimalwert
mk.	männlich kastriert
Mo.	Monate
n	Zahl der Stichproben
PTT	partielle Thromboplastinzeit
Rept.z.	Reptilasezeit
SCT	Staphylokokken Clumping Test
Thr.z.	Thrombinzeit
Thromboz.	Thrombozyten
Unters.	Untersuchungen
w.	weiblich
Wahrsch.	Wahrscheinlichkeit
wk.	weiblich kastriert

Statistische Parameter

s	Standardabweichung
$\bar{x}$	Mittelwert

Dimensionen

SCT	µg Fibrinogen Äquivalent/ml (µgFÄ/ml)
Latex-Test	µg/ml
Thr.z.	Sekunden (sec)
Rept.z.	Sekunden (sec)
Fibrinogen	mg/dl

I. Einleitung

Sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tiermedizin gewinnt die Untersuchung des Gerinnungssystems in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. Während in der Humanmedizin bereits seit langem die Feststellung des Gerinnungsstatus zur routinemäßigen Kontrolle gehört, wird Gerinnungsstörungen in der Tiermedizin erst in jüngster Zeit größere Aufmerksamkeit gewidmet.

Diese Entwicklung trägt auch der Tatsache Rechnung, daß seit einigen Jahren beim Menschen wie beim Tier vermehrt eine Gerinnungsstörung beschrieben wird, die man als disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) bezeichnet und die als Sekundärerkrankung bei verschiedenen Krankheitsbildern beobachtet werden kann. Die DIC und ihre Folgen verschlimmern ein meist ohnehin schon schwerwiegendes Krankheitsbild noch zusätzlich. Es ist daher wichtig, Möglichkeiten zu einer raschen und zuverlässigen Diagnose zu eröffnen.

Da bei derartigen Gerinnungsstörungen auch das fibrinolytische System und damit die Entstehung von Fibrinogen- und Fibrin-Spaltprodukten (FSP) aktiviert werden, soll in der vorliegenden Arbeit deren Diagnose im Vordergrund stehen. Die bisher in der tiermedizinischen Praxis geläufigen Methoden im Gerinnungslabor liefern uns globale Informationen über Hämostasestörungen. Durch ein erweitertes Analysenprogramm kann man Aufschlüsse über die Feinregulierung und damit über die Beziehung zwischen der Hämostase und ablaufenden Krankheitsprozessen gewinnen.

II. Literatur

1. Allgemein zum Gerinnungssystem

Den Gleichgewichtszustand, in dem sich die Gerinnung und die darauf folgende Fibrinolyse befinden, nennt man Eukoagulabilität (Lasch und Róka, 1953).

Bei bestimmten Krankheitszuständen kann es zu einer Entgleisung dieses Systems kommen. Das Blut befindet sich im Zustand der Hyperkoagulabilität, es entstehen Mikrothromben in der Endstrombahn. Gleichzeitig wird die Fibrinolysetätigkeit aktiviert, eine Hyperfibrinolyse ist die Folge. Man spricht von einer disseminierten intravasalen Gerinnung (Schneider, 1961; McKay, 1965).

Um aber dieses komplizierte System zu verstehen, ist es nötig, näher auf das Gerinnungssystem und seine Regelmechanismen einzugehen.

1.1. Hämostase

Bei der Hämostase spielen drei Komponenten eine Rolle:
1. Gefäße oder vaskuläre Komponente
2. Blutplättchen oder thrombozytäre Komponente
3. Gerinnungsfaktoren oder plasmatische Komponente

1.1.1. Vaskuläre Komponente

Als vaskuläre Komponente bei der Blutstillung wird die nerval und humoral ausgelöste Vasokonstriktion bezeichnet (Ohler, 1973). Dieser Mechanismus genügt bei kleineren und mittleren Gefäßen bereits zur Blutstillung.

1.1.2. Thrombozytäre Komponente

Bei größeren Gefäßen spielen Thrombusbildung und Fibrin eine weitere wesentliche Rolle. Jede Verletzung der Gefäßwand bewirkt durch freiwerdende Substanzen sowie durch die als Fremdoberfläche wirkende verletzte Gefäßwand eine Aggregation von Blutplättchen; ein Thrombus ent-

steht (Remmele und Loew, 1973). Aus dem zunächst noch reversiblen weißen Thrombus wird durch die Freisetzung von Substanzen wie Adrenalin, Serotonin und Noradrenalin ein irreversibles Thrombozytenaggregat.

1.1.3. Plasmatische Komponente

Durch den Kontakt des Blutes mit einer benetzbaren Oberfläche, also durch das Zusammentreffen von nativem Kollagen und Endothelzellen im Verletzungsbereich des Gefäßes und durch die ebenfalls freiwerdenden Phospholipide, wird die endogene Phase der plasmatischen Komponente der Gerinnung gestartet. Die Faktoren der exogenen Phase werden durch Gewebsthromboplastin aktiviert, das aus den verletzten vaskulären und perivaskulären Zellen freigesetzt wird. Die Faktoren beider Phasen bewirken die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Dieses spaltet von dem unlöslichen Fibrinogen die Peptide A und B ab. Dadurch entstehen Fibrinmonomere, die zu einem noch löslichen Fibrinnetz polymerisieren. Aus diesem löslichen Fibrinnetz wird später unlösliches Fibrin, das zu einer weiteren Verklebung und Stabilisierung des Plättchenthrombus beiträgt. Das geschilderte Modell der plasmatischen Gerinnung bezeichnet man auch als Enzymkaskade (Davie und Ratnoff, 1964; Gersmeyer und Yasargil, 1978).

1.2. Fibrinolyse

Mit der Fibrinbildung setzt gleichzeitig die Auflösung des Fibrins ein. Dabei wird aus Plasminogen durch Gewebsfibrokinasen (in Uterus, Prostata, Lunge, Niere) oder durch einen Blutaktivator, der durch Proaktivatoren aktiviert wird, Plasmin gebildet. Auch hier besteht ein exogenes und und endogenes System (Asturp, 1961). Plasminogen wird bei der Bindung des Fibrins an das Gerinnsel inkorporiert. Plasmin ist ein proteolytisches Enzym, das Fibrin auflöst (Sherry et al., 1959). So entstehen die Spaltprodukte. Das fibrinolytische System stellt also einen Gegenspieler der Gerinnung dar, zumal Plasmin auch eine Wirkung auf die Faktoren V, VIII und II und Fibrinogen hat (Begemann und Harwerth, 1974; Marder und Budzynski, 1974).
Für die Aufrechterhaltung der Hämostase sind Thrombin auf der koagulatorischen Seite und Plasmin auf der fibrinolytischen Seite wichtige Enzyme.

1.3. Antithrombine und Antiplasmine

Für beide Schlüsselenzyme gibt es steuernde Hemmkörper. Man unterscheidet sechs verschiedene Antithrombine. Die wichtigsten sind:
Fibrin als Antithrombin I,
Heparin als Antithrombin II,
Fibrin- und Fibrinogen-Spaltprodukte als Antithrombin VI.
Antiplasmine hemmen die Wirkung des Plasmins (Ohler, 1973) und damit die Fibrinolyse. Die wichtigsten sind L_2- Makroglobuline mit Sofortwirkung, L_1- Antitrypsin und der Kalikreininhibitor, der als Trasylol^R auch therapeutisch angewendet wird. Daneben gibt es noch Antithrombokinase, Kinaseinhibitoren und Hemmkörper der Faktoren V, VII, VIII und IX (Lasch und Heene, 1968). Betrachtet man Gerinnung und Fibrinolyse gemeinsam, so wird deutlich, daß das fibrinolytische System eine parallele Entwicklung zum Plasmagerinnungssystem darstellt. Beide Systeme haben gemeinsame Aktivierungsmechanismen; mit dem Ingangsetzen der Gerinnung wird gleichzeitig die Fibrinolyse gestartet. So kann Thrombin die Aktivierung des Plasminogens zu Plasmin auslösen (Engel, 1966). Die Inhibitoren und Enzyme der Gerinnung und der Fibrinolyse haben hochgradige Ähnlichkeit (Chesterman, 1975).
Die Blutplättchen wiederum sind für beide Systeme wichtig:
einmal durch ihre entscheidende Rolle in der Anfangsphase der Gerinnung, zum anderen da sie Plasminogen und Inhibitoren für Plasmin und Plasminogen enthalten (Chesterman, 1975).

1.4. Speziesspezifische Unterschiede der Gerinnungssysteme

Hinsichtlich der Gerinnungssysteme der einzelnen Tierarten wurden schon vor längerer Zeit interessante, wenn auch nicht gravierende Unterschiede festgestellt. So spricht de Nicola (1959) von "hyper- und hypokoagulatorischen Tiergruppen". Seine anhand der Thrombelastographie gewonnenen Ergebnisse zeigen z.B. für das Pferd einen besonders gerinnungsaktiven Zustand des Blutes.
Die Untersuchungen von Osbaldiston et al. (1970) weisen nach, daß die Gerinnungszeit beim Hund am kürzesten, beim Rind am längsten ist.
Auch in der Prothrombinzeit ergeben sich für die einzelnen Tierarten

erheblich unterschiedliche Werte. In derselben Arbeit werden verschiedene Aktivitäten der Faktoren V, VII, IX und XII sowie des Thromboplastins gefunden. Hinsichtlich des fibrinolytischen Systems finden Niewiarowski und Latallo (1958) die fibrinolytische Aktivität bei der Katze wesentlich höher als beim Hund.

1.5. Latente Gerinnung und Fibrinolyse

Nach der Darstellung der beiden Systeme der Gerinnung stellt sich nun die Frage, ob diese Systeme physiologischerweise in geringem Maße aktiv sind, ob es die "physiologische latente Gerinnung und physiologische latente Fibrinolyse" gibt (Lasch und Róka, 1953). Danach findet im Blut unter normalen Umständen bereits ein ständiger Umsatz von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten statt. Nach Lasch (1971) spricht für diese These, daß durch die Leber permanent Gerinnungsfaktoren gebildet und wieder eliminiert werden. Der Umsatz der Gerinnungsfaktoren ist schneller als bei anderen Körperproteinen. Als Trigger bei dieser latenten Gerinnung postuliert Lasch (1971) die Aggregation von Thrombozyten, ausgelöst durch Stoffe wie Fettsäuren, Katecholamine, Kinine, plasmatische Faktoren und Komponenten aus der Gefäßwand; auch Kollagen spielt als Auslöser eine Rolle (Róka, 1975). Kontrollorgane sind Leber und Milz. Heparin, das in Notfällen freigesetzt wird, eine ständige Fibrinolyse und die Antithrombine verhindern eine überschießende Reaktion. Die Leber hat eine Doppelfunktion: einmal die Bildung von Gerinnungsfaktoren, zum anderen deren ständigen Abbau in den Kupffer'schen Sternzellen. Den Sinn einer latenten Gerinnung sieht Lasch (1971) darin, daß "es sich bei der Gerinnung um ein bilanziertes System von Nachlieferung und Untergang handelt, ein Zustand, der als Hämostase zu bezeichnen ist." Beweisend ist ferner, daß im Blut von Hunden ebenso wie von Menschen unter physiologischen Umständen geringe Mengen an Fibrinogen- und Fibrin-Spaltprodukten zu finden sind (Cade und Robinson, 1975).
Gegner einer permanenten physiologischen Gerinnung führen an, daß selbst bei schweren angeborenen Afibrinogenämien und anderen Gerinnungsdefekten keine petechialen Blutungen zu finden sind, woraus zu folgern wäre, daß kein physiologisches Substrat bei der ubiquitär ablaufenden latenten Gerinnung für die lokale Blutstillung verantwortlich ist. Der schnelle

Umsatz von Gerinnungsfaktoren sei nicht auf eine physiologische intravaskuläre Gerinnung zurückzuführen, sondern darauf, daß kleinere Gefäßverletzungen durch Gerinnungsprozesse behoben werden (Hjort, 1966). Auch die Thrombozyten seien nur für eine lokale Oberflächenreparation verantwortlich, nicht aber für ständig ablaufende Prozesse. Thrombin und Plasminogen würden nach dieser Theorie nur bei lokal begrenzten Vorgängen aktiviert (Hjort, 1966).

Tatsache ist, daß eine überall im Körper automatisch ablaufende Gerinnung, bei der eine Art "Fibrin- oder Thrombozytenlack" an der Oberfläche der Gefäße zu deren Abdichtung gebildet wird, nicht existiert (Lasch, 1971). Das Blut befindet sich vielmehr in einem Zustand, in dem sich die physiologische "latente Gerinnung und Fibrinolyse" die Waage halten (Lasch und Róka, 1953; Lasch, 1971). Diesen Zustand bezeichnet man als Eukoagulabilität.

Auf diese Theorie wird in der Diskussion noch näher einzugehen sein.

2. Koagulopathien

2.1. Einteilung

Betrachtet man nun Gerinnungsstörungen, so muß man unterscheiden zwischen Prozessen, die lokal begrenzt sind (z.B. arterielle oder venöse Thromboembolien) und solchen, die in größeren Gefäßabschnitten oder sogar generalisiert Störungen in der Hämostase verursachen. Durch eine Koagulopathie kann es einerseits zu einer hämorrhagischen Diathese kommen, andererseits kann dadurch eine Hyperkoagulabilität mit Thrombusbildung verursacht werden. Koagulopathien können eingeteilt werden in angeborene und erworbene Koagulopathien. Eine andere Einteilung ist:

zellulär-thrombozytäre (verursacht durch einen Mangel oder eine morphologische Veränderung der Thrombozyten),

plasmatische (infolge angeborenen oder erworbenen Faktorenmangels oder Entgleisungen der Gerinnung und/oder Fibrinolyse),

vaskuläre (Gefäßerkrankungen infolge vermehrter Gefäßdurchlässigkeit, Gefäßfragilität, Gefäßanomalien).

Diese Einteilung von Hallmann (1980) ist nach pathogenetischen Gesichtspunkten erstellt und scheint für den praktischen Gebrauch am sinnvollsten zu sein.
Eine weitere Klassifizierung unterscheidet zwischen primären (überwiegend autoimmunologisch oder hereditär bedingt) und sekundären Hämostasestörungen (Verbrauchskoagulopathie, Verlustkoagulopathie auftretend bei gastrointestinalen Problemen durch ein Versacken des Blutes in den extravasalen Raum, Defektkoagulopathien und Produktionskoagulopathie) (Heinrichs, 1980).

2.2. DIC und Hyperfibrinolyse

2.2.1. Begriffsdefinition

Die für diese Arbeit maßgeblichen Gerinnungsstörungen sind Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse. "Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse sind erworbene hämorrhagische Diathesen, die durch eine intravasale Aktivierung des Gerinnungs- und/oder Fibrinolysesystems hervorgerufen werden. Die damit verbundene Umsatzsteigerung führt neben dem Aufbrauch zellulärer und plasmatischer Gerinnungs- und Fibrinolysekomponenten im wesentlichen zur Verminderung des für beide Systeme spezifischen Substrates, des Fibrinogens" (Lasch et al., 1975).
Das morphologische Substrat dieser Gerinnungsaktivierung sind Mikrothromben in der Endstrombahn. Nachfolgend kommt es zur Ingangsetzung des fibrinolytischen Systems (Fischer et al., 1973).
Als Synonym für Verbrauchskoagulopathie wird oft der Ausdruck disseminierte intravasale Gerinnung (engl. disseminated intravascular coagulation = DIC) verwendet, ohne aber zu bedenken, daß es sich hier prinzipiell nicht um dasselbe Phänomen handelt. Vielmehr stellt die disseminierte Gerinnung ein fakultatives Geschehen bei einer Steigerung des Umsatzes von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten dar (Begemann und Harwerth, 1974). Eine Verbrauchskoagulopathie kann mit einer DIC einhergehen, muß aber nicht. Andere Autoren wiederum verwenden den Ausdruck "defibrination syndrome" (Merksey, 1972), um der Tatsache Rechnung zu tragen, daß der Fibrinogenspiegel erniedrigt ist. Hierbei muß aber beachtet werden, daß daneben auch noch andere Faktoren

der Gerinnung erniedrigt sein können. Hamilton et al. (1978) betonen, daß Bezeichnungen wie Hypofibrinogenämie und Verbrauchskoagulopathie (Rodriguez-Erdmann, 1965) nicht passend sind, da viele Beispiele zeigen, daß bei derartigen Gerinnungsdefekten normale oder sogar erhöhte Werte für Gerinnungsfaktoren vorliegen. Sie halten den Ausdruck "disseminierte intravasale Gerinnung" für den bezeichnendsten, obwohl ausdrücklich darauf hingewiesen wird, daß der Prozeß auch lokal begrenzt sein kann, wie z.B. bei der proliferativen Glomerulonephritis, wo Mikrothromben lediglich innerhalb der Glomeruli gefunden werden.
Die zutreffendste Beschreibung stammt von Hardaway (1971):
"Bei der disseminierten intravasalen Gerinnung handelt es sich um eine akute vorübergehende Koagulation im fließenden Blut, die sich in allen Gefäßabschnitten ereignen und die Mikrozirkulation behindern kann. Dabei ist eine Anhäufung von Fibrin möglich, sicher wird aber Fibrinogen zu Fibrin transformiert. Eine weitere Erscheinung bei der disseminierten intravasalen Gerinnung ist die Agglutination von Blutplättchen und roten Blutzellen sowie das Verkleben (sticking) von Leukozyten".

Bei der Aktivierung des Gerinnungssystems wird aber immer gleichzeitig dessen Gegenspieler, die Fibrinolyse, in Gang gesetzt (Hardaway, 1971; Lasch et al., 1975; Sharp, 1977; Hamilton et al., 1978, Spero et al., 1980). Es sind also folgende Kombinationen, die akut oder chronisch verlaufen können, möglich:

1. vorwiegend Verbrauchskoagulopathie,
2. Verbrauchskoagulopathie mit geringer sekundärer Fibrinolyse,
3. Verbrauchskoagulopathie mit überwiegender sekundärer Fibrinolyse,
4. vorwiegende Fibrinolyse (Hyperfibrinolyse)

(nach Lasch, 1971).

Zum ersten Mal wird über derartige Erscheinungen 1954 bei Patienten mit akutem Nierenversagen berichtet (Hardaway et al., 1954). Schon hier wurde klar, daß derartige Umsatzstörungen keine Krankheitsbilder für sich darstellen, sondern immer sekundäre Erscheinungen anderer Grundkrankheiten sind.

2.2.2. Auslösende Substanzen

2.2.2.1. Auslösende Substanzen der DIC

Zwei Substanzgruppen können unterschieden werden (Lasch et al., 1975):

1. Substanzen, die über Mediatoren oder Veränderungen der Hämodynamik auf das Gerinnungssystem einwirken, z.B. Histamin, Katecholamine und Endotoxine.
2. Substanzen, die direkt auf die Gerinnung einwirken:
   Stoffe, die z.B. bei Abruptio placentae, traumatischem Schock oder aus Karzinomen frei werden (Hardaway, 1971);
   Substanzen, die durch ihre Oberflächenaktivität eine Plättchenagglutination induzieren;
   aktivierte Gerinnungsprodukte, die z.B. durch eine Infusion in die Blutbahn geraten (Hardaway et al., 1965);
   proteolytische Enzyme mit thrombinähnlicher Wirkung, z.B. Schlangengifte.

2.2.2.2. Auslösende Substanzen der Hyperfibrinolyse

Die eine DIC oft begleitende Hyperfibrinolyse kann ausgelöst werden durch spezifische, direkt wirkende Enzyme, z.B. Streptokinase, Urokinase (Theiss et al., 1983), Staphylokinase, oder indirekt nach einer Aktivierung des Gerinnungssystems durch prokoagulatorisches Material, Fibrinniederschläge oder Thrombin selbst (Lasch und Heene, 1968).

2.2.3. DIC und Hyperfibrinolyse bei verschiedenen Krankheitsbildern

Schock

Eine große Rolle spielt die intravasale Gerinnung bei allen Schockformen, vor allem beim hämorrhagischen Schock, wo der Blutverlust eine Hyperkoagulabilität in den Kapillaren hervorruft (Garcia-Barreno et al., 1978). Ein zusätzlich auftretender niedriger Blutdruck bei vermindertem Herzzeitvolumen, eine sich daraus ergebende Veränderung der Thrombozytenoberfläche, also eine erhöhte Adhäsivität (Breddin, 1971; Hellinger et al., 1975), verursachen eine Gerinnung in Kapillaren und kleinen Blutgefäßen (Hardaway et al., 1962; Rutherford et al., 1966;

Hardaway et al., 1975; Dube et al., 1979).
Beim Endotoxinschock lösen Bakterientoxine zum Teil direkt über eine Aktivierung des Hagemann-Faktors oder durch eine Endothelverletzung und nachfolgende Thrombozytenaggregation eine Gerinnung aus (From et al., 1975). Es wird auch eine Beteiligung der Granulozyten bei der Auslösung einer DIC diskutiert (Müller-Berghaus et al., 1976). Im Falle des Endotoxinschocks stellen die Gerinnungsstörungen nur eine Komplikation dar, ausschlaggebend für den Ausgang der Krankheit ist die Vergiftung des Körpers mit Bakterientoxinen (From et al., 1975), die Gerinnungsstörung ist ein sekundäres Phänomen (Garcia-Barreno et al., 1978). Bei dieser Form des Schocks kommt es neben der Hyperkoagulabilität zu einer starken Hyperfibrinolyse, ausgelöst durch eine Aktivierung des Komplementsystems, von Faktor III und XI und des Hagemann-Faktors. Endotoxin stimuliert über eine Antigen-Antikörper-ähnliche Reaktion die Blutplättchen, es kommt zu einer sekundären Thrombozytopenie (McKay und Shapiro, 1967; Garcia-Barreno et al., 1978).

Tumoren
Beim Zerfall von Tumorzellen können Gewebsthromboplastine in die Blutbahn geraten und so zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems führen (Hardaway, 1971; Madewell et al., 1980). Es ist auch eine direkte Aktivierung der Thrombozytenaggregation und der Gerinnung durch Tumorzellen selbst möglich, z.B. bei Melanomen (Al-Mondhiry et al., 1983). Oft wird aber bei Karzinomen das Fibrinolysesystem stärker als das Gerinnungssystem aktiviert (Rodriguez-Erdmann, 1965).

Schädigung der Leber
Durch eine Schädigung der Zellen der Leber, also auch der Kupffer'schen Sternzellen, kommt es zu einem Ausfall der Clearance-Funktion innerhalb des RES. Es werden gerinnungsfördernde Produkte verzögert bzw. vermindert abtransportiert und so Gerinnungsprozesse ermöglicht oder ausgelöst. Besonders bei einer chronischen Leberzirrhose kommt es zu einer Umsatzstörung wie DIC und Hyperfibrinolyse (Bertaglia et al., 1983).

Sepsis
Die bei einer Sepsis in die Blutbahn gelangenden Bakterientoxine, insbesondere der gram-negativen Bakterien, sind die wohl häufigste

Ursache für das Entstehen einer Verbrauchskoagulopathie (Sharp, 1977). Das Sanarelli-Shwartzman-Syndrom ist ein deutliches Beispiel dafür: durch die zweimalige Injektion von Bakterientoxin von Escherichia coli in subletalen Dosen innerhalb von acht bis 24 Stunden bei einem Kaninchen entstehen Fibrinablagerungen in den Gefäßen von Lunge, Leber und Milz. Durch die Thrombosierung der Glomerulumkapillaren wird eine bilaterale Nierenrindennekrose ausgelöst (Rodriguez-Erdmann, 1964). Gleichzeitig aktiviert das Bakterientoxin in verstärktem Maße die Fibrinolyse (Fracasso und Rothschild, 1983).

Anaphylaktischer Schock

Die hier eine Rolle spielenden Antigen-Antikörper-Reaktionen verursachen eine Thrombozytenaggregation, die zu einer DIC führen kann (Salmon und Downie, 1971). Nach Kasemir (1971) kommt es bei dieser Schockform zur Aktivierung proteolytischer Enzyme wie Plasmin und Heparin, die eine DIC verursachen.

Virusinfekte

Infekte mit Viren und Rickettsien verletzen das Gefäßendothel, wodurch prokoagulatorisches Material freigesetzt wird. Ferner werden durch das geschädigte Darmepithel verstärkt Endotoxine resorbiert (Hardaway et al., 1966). Die Immunabwehr wird durch die hier auftretenden Hämolysen, Plättchenaggregationen und Antigen-Antikörper-Reaktionen geschwächt. Die aus den geschädigten Zellen austretenden Gewebsthromboplastine lösen eine Gerinnung aus. Da auch das RES in Mitleidenschaft gezogen und sogar "blockiert" wird, begünstigt dies eine Gerinnungsstörung noch weiter.

Die Gerinnungsstörungen bedingenden Faktoren und Substanzen sind:

1. Bakterientoxine
2. Antigen-Antikörper-Reaktionen
3. Intravasale Hämolyse
4. Gewebsthromboplastin
5. Proteolytische Enzyme
6. Endothelschädigung
7. Virusinfekte

(Oehler und Eckhardt, 1981).

2.2.4. Beeinflussende Faktoren

Hypozirkulation

Besonders beim Schock spielt die Hypozirkulation in den Geweben eine Rolle bei der Entwicklung einer DIC. Durch eine Störung in der Mikrozirkulation ist der Abtransport prokoagulatorischen Materials zu den Clearance-Stationen behindert. Die entstehende Hypoxie führt zu Endothelschäden, es wird Thromboplastin frei. Diese beiden Vorgänge begünstigen die Entstehung und das Aufrechterhalten einer Gerinnung (Hartig, 1975; Garcia-Barreno et al., 1978; Dube et al., 1979).

Azidose

Durch die oben beschriebene Mikrozirkulationsstörung kommt es zur Hypoxie und dadurch zu einer Azidose. Ferner werden pH-erniedrigende Stoffe verzögert abtransportiert. Die Zellen werden durch diese Vorgänge geschädigt und Thromboplastin wird freigesetzt. Die azidotische Stoffwechsellage begünstigt neben einer verstärkten Gerinnungstätigkeit auch eine Hyperfibrinolyse und inaktiviert Heparin (Hardaway, 1971).

Zustand des RES

Das RES (speziell die Kupfferzellen in Leber und Milz) hat die Aufgabe, die bei der sekundären Fibrinolyse entstehenden Fibrinspaltprodukte und Fibrin zu phagozytieren. Dabei kommt ihm eine zentrale Rolle beim Abbau von Gerinnungsprodukten zu. Durch Immunkomplexe kann es zu einer Überlastung des RES kommen (Hardaway, 1971; Lasch, 1971), was zu einer Verschlimmerung der Situation führt, da auch prokoagulatorische Substanzen in der Blutbahn akkumulieren (Thromboplastine, Fibrinmonomere). Gerade bei Infekten spielt die Schädigung des RES selbst eine Rolle.

Gravidität

Der Einfluß der Gravidität auf die Auslösung einer DIC wird zum Teil durch erhöhte Thrombozytenklebrigkeit, zum Teil durch erhöhte Spiegel einiger Gerinnungsfaktoren verursacht (Rodriguez-Erdmann, 1964). Eine verminderte Fibrinolyseaktivität wird möglicherweise

durch Inhibitoren in der Placenta verursacht (Hardaway, 1971).

Hämatokrit
Durch die Viskositätszunahme des Blutes bei erhöhtem Hämatokritwert wird die Koagulabilität des Blutes ebenfalls erhöht (Hardaway, 1971). Durch die Verlangsamung der Fließgeschwindigkeit kommt es nämlich zu einer Verklumpung von Thrombozyten und Erythrozyten (sticking). Dadurch wird die Entstehung von Mikrothromben ausgelöst.

2.2.5. Klinik

Bestimmend für das klinische Erscheinungsbild von Gerinnungsstörungen der beschriebenen Art sind mehrere Faktoren:

1. Manifestation einer hämorrhagischen Diathese

Sie wird dadurch bedingt, daß bei der Gerinnung des Blutes bestimmte Faktoren schneller verbraucht als nachgeliefert werden. Das führt zu einer Bilanzstörung des Gerinnungssystems, einer Verbrauchskoagulopathie; es folgt eine Hypokoagulabilität mit Zusammenbruch der Hämostase, Durchlässigwerden der Gefäße und so diffuse unstillbare Blutungen. Diese hämorrhagische Diathese kann durch die entstehende Hyperfibrinolyse noch verschlimmert werden. Meistens bleibt sie jedoch latent (Hamilton et al., 1978; Spero et al., 1980). Äußere Zeichen sind: Ekchymosen, Petechien, Hämatome, Hämaturie, gastrointestinale Blutungen (Spero et al., 1980).

2. Folgen der Mikrothrombosierung der Endstrombahn mit Mikrozirkulationsstörungen innerhalb bestimmter Organe bzw. des gesamten Kreislaufs

Die Mikrothromben schränken die Funktion der betroffenen Organe ein. Das gilt ganz besonders für die Niere, wo zwei Drittel aller Mikro-

thromben gefunden werden (Hartig, 1975). So kommt es zum akuten Nierenversagen, dessen herausragendes Symptom eine Oligurie ist, die nur schwer zu beherrschen ist. Eine durch Mikrothromben gestörte Funktion der Lunge ist durch Tachypnoe, Dyspnoe, Zyanose und eine Störung des Gasaustausches gekennzeichnet.
Die Folgen der DIC in Leber, Herz, Pankreas, Milz, Gehirn, Muskulatur, Haut und Magen-Darm-Trakt sind zwar evident, die klinischen Symptome jedoch weniger spezifisch für DIC (Hartig, 1975).

3. Entstehung eines Schocks
Die generalisierte Mikrozirkulationsstörung und die dadurch bedingten Organschäden können einen Schock hervorrufen (Lasch, 1971).

Bei der Beurteilung der klinischen Symptomatik von intravaskulären Gerinnungen muß stets beachtet werden, daß die Grundkrankheit die für die Gerinnungsstörung typischen Symptome meist überlagert, da es sich um hochakute und foudroyant verlaufende Geschehnisse handelt. So wird in vielen Fällen außer längeren Nachblutungen bei Injektionen oder aus Operationswunden, einer eventuell erniedrigten Thrombozytenzahl und veränderten Gerinnungszeiten, die aber nur bei einer speziellen Untersuchung im Labor gefunden werden, kein weiterer Anhaltspunkt für eine Gerinnungsstörung im Sinne einer DIC mit/oder Hyperfibrinolyse beobachtet.

2.2.6. Prognose

Prinzipiell muß festgestellt werden, daß eine DIC immer eine sehr schwerwiegende Komplikation darstellt. Eine Prognose ist daher vorsichtig zu stellen. Sie hängt im wesentlichen davon ab:
1. wie weit die Organnekrosen zu irreversiblen Schäden geführt haben,
2. wie stark der Kreislauf beeinträchtigt ist,
3. in welchem Ausmaß es zur Fibrinolyse gekommen ist, die mit den entstehenden Abbauprodukten den Kreislauf belastet.

Wichtig ist in jedem Falle eine rechtzeitige Diagnosestellung, um bereits in der latenten Phase der Störungen eingreifen zu können.

2.2.7. Diagnose

Zur Abklärung, ob eine Gerinnungsstörung vorliegt, müssen eine genaue Anamnese erhoben und eine gründliche klinische und labordiagnostische Untersuchung durchgeführt werden.

2.2.7.1. Anamnese

Bei der Erhebung der Anamnese ist zu fragen, ob eine für Umsatzstörungen prädisponierende Grundkrankheit mit auslösenden und/oder begünstigenden Faktoren vorliegt. Weiter muß darauf geachtet werden, ob sich die Störungen noch in der akuten Phase befinden oder bereits chronische Schäden vorliegen (Barthels und Poliwoda, 1980).

2.2.7.2. Labordiagnose

Während sich die Feststellung einer schweren Hämostasestörung mit einfachen Mitteln treffen läßt (Thrombozytenzählung, Blutungszeit etc.), ist zur Lokalisation des Hämostasedefekts eine ausführliche Analyse nötig (Röka, 1975). Man bedient sich hierzu eines Stufenschemas:

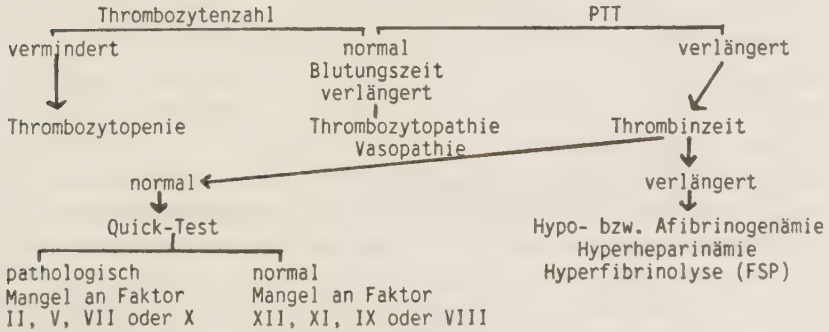

Abb. 1: Analysengang bei Hämostasestörungen (aus Kraft und Dürr, 1981)

Ausschlaggebend bei der Verbrauchskoagulopathie ist der progressive Verbrauch des Hämostasepotentials, also der Gerinnungsfaktoren (Fischer et al., 1973; Hallmann, 1980; Oehler und Eckhardt, 1981). Quick-Test und partielle Thromboplastinzeit erfassen die Faktoren des exogenen bzw. endogenen Systems und befähigen zusammen zu einer genauen Aussage über den Zustand des plasmatischen Teils der Gerinnung (Göbel, 1976; Hamilton et al., 1978). Beim Verdacht auf eine Gerinnungsstörung sollte immer die Fibrinogenkonzentration bestimmt werden, da es das wichtigste Substrat der Gerinnung ist. Allerdings bestehen beim Menschen und beim Tier große Streubreiten für die Normalwerte im Blut, und die Fibrinogenkonzentration kann auch infolge einer reaktiven Vermehrung oder Verminderung bei aktivierter Fibrinolyse verändert sein (Fischer et al., 1973). Die meisten Autoren messen einer Fibrinogenerniedrigung die größte Aussagekraft zu (Fischer et al., 1973; Müller-Berghaus et al., 1976; Feldman et al., 1981; Goldston et al., 1982). Spero et al. (1980) stellen allerdings fest, daß bei einer DIC Fibrinogen auch stark erhöht sein kann, Sefrin et al. (1977) führen dies auf den die Fibrinogenproduktion anregenden Effekt der FSP zurück.

Die bei der Einwirkung des Thrombins auf Fibrinogen entstehenden Fibrinmonomere sind bei einer DIC ebenfalls erhöht und können mit verschiedenen Tests nachgewiesen werden (hierzu siehe später) (Hallmann, 1980). Einige dieser Tests können allerdings durch erhöhte Fibrinogenwerte beeinflußt werden.

Besonders bei länger anhaltenden Gerinnungsstörungen kommt es zu einer reaktiven Fibrinolyseaktivierung, wobei die noch näher zu besprechenden Fibrinogen- und Fibrin-Spaltprodukte (FSP) entstehen. Daneben können die bei der Fibrinolyse wirksamen Enzyme Plasminogen und Plasmin und eine ebenfalls erhöhte Aktivität von Plasminogenaktivatoren nachgewiesen werden (van de Loo, 1973).

Weitere Parameter einer Gerinnungsstörung im Sinne einer DIC mit oder ohne Hyperfibrinolyse können eine verminderte Thrombozytenzahl sowie eine Thrombozytenfunktionsstörung mit Verminderung von Plättchenfaktor 3 sein (Fischer et al., 1973; Begemann und Harwerth, 1974; Sefrin et al., 1977; Feldman et al., 1981; Goldston et al., 1982). Allerdings ist nach Spero et al. (1980) eine Thrombozytopenie nicht immer aussagekräftig.

Es ist bei Laboruntersuchungen wichtig, den Gerinnungsstatus des Patienten in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren (möglichst täglich), um den eventuell progredienten Verlauf der Gerinnungsstörung erfassen zu können. Die initiale Phase der DIC ist durch eine Hyperkoagulabilität gekennzeichnet, aber erst das zweite Stadium der Hypokoagulabilität ist labordiagnostisch gut zu erfassen. Die Differenzierung, ob es sich eher um eine Verbrauchskoagulopathie oder um eine Hyperfibrinolyse handelt, kann nach folgendem Schema geschehen:

Tab. 1: Differenzierung der Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse (aus Begemann und Harwerth, 1974)

Parameter	Verbrauchs-koagulopathie	Hyperfibrinolyse
Thrombozytenzahl	vermindert	normal
Fibrinogenkonzentration	vermindert	vermindert
Thromboplastinzeit	verlängert	verlängert
PTT	verlängert	verlängert/normal
Faktor II, V, VIII	vermindert	gering vermindert
Äthanoltest	positiv	positiv/negativ
Thrombinzeit	normal	verlängert
FSP	fehlend	nachweisbar
Euglobulinzeit	normal	verkürzt

Bei einer Aktivierung der Gerinnung kommt es immer auch zu einer Fibrinolyse; daher sind die entsprechenden Parameter ebenfalls verändert.

2.2.8. Therapie

Da die besprochenen Umsatzstörungen stets von primären Grundkrankheiten ausgelöst werden, steht deren Behandlung natürlich im Vordergrund jeder Therapie (Huth, 1969; Lasch et al., 1975; Hamilton et al., 1978).
Bei einem akut erkrankten Patienten ist es wichtig, die lebensnotwendigen Funktionen zu unterstützen, bis die Grundkrankheit unter Kontrolle ist (Hamilton et al., 1978), also eine gezielte

Schocktherapie durchzuführen. Durch eine Volumensubstitution wird die Mikrozirkulationsstörung behoben und durch die verbesserte Gewebsdurchblutung die Clearancefunktion des RES unterstützt, was gerade bei Schockpatienten oft hilft, den Hämostasedefekt zu überwinden (Hardaway, 1967).
Bei einer überwiegenden intravasalen Gerinnung wird eine Heparintherapie empfohlen, da Heparin ein sofort und direkt wirksames Antikoagulanz ist und die weitere Bildung von Mikrothromben unterbindet (Lasch et al., 1975). In der Tiermedizin wird Heparin von einigen Autoren empfohlen, dabei aber auf die unterschiedliche Dosierung bei den verschiedenen Tierarten hingewiesen (Kraft, 1973; Feldman et al., 1981; Greene et al., 1982).
Bei einer überwiegenden Fibrinolyse wird der Einsatz von Antifibrinolytika empfohlen (Lasch et al.,1975; Göbel, 1976), z.B. Trasylol^{R} (Proteinaseinhibitor aus Rinderthrombin), gleichzeitig aber der Einsatz von Heparin in niedriger Dosierung geraten, um nicht eine Verbrauchskoagulopathie zu akzentuieren.
Bei perakuten Fällen kann die Substitution mit gerinnungsaktiven Plasmafraktionen notwendig werden.

2.3. Umsatzstörungen in der Tiermedizin

Im Gegensatz zum Menschen sind die Berichte über spontane Umsatzstörungen beim Tier noch nicht so vielfältig. Wie beim Menschen spielt auch beim Tier die durch hämorrhagischen Schock ausgelöste Verbrauchskoagulopathie eine große Rolle. Die Literatur zu diesem Thema ist relativ umfangreich, da das Phänomen einerseits in der Tiermedizin an spontan erkrankten Tieren untersucht wurde (Greene, 1975; Miller et al., 1976; Dube et al., 1979; Feldman et al., 1981) und andererseits sich die Humanmedizin des Tierexperiments mehrfach bedient (Bergentz und Nilsson, 1961; Hardaway et al., 1962; Hardaway et al., 1975; Hellinger et al., 1975).

Im Folgenden sollen einige der wichtigsten Krankheiten, die zu Störungen der Hämostase führen können, bei Tieren besprochen werden.

2.3.1. Infektionskrankheiten

2.3.1.1. Bakterielle Infektionen

Als Auslöser einer Gerinnungsstörung werden vorwiegend bakterielle Infektionen mit gram-negativen Keimen beobachtet. Gram-positive Keime spielen seltener eine Rolle, z.B. beim septikämischen Rotlauf des Schweines (Hoffmann, 1973a). Bei den erstgenannten Infektionen kommen vor allem coliforme Keime, Salmonellen, Pasteurellen, Aktinobazillen vor, also Keime, die in ihrer Zellwand Endotoxine enthalten (Hartig, 1975; Rolle und Mayr, 1978). Diese Toxine werden beim Zerfall frei und in den gesamten Organismus geschwemmt oder bleiben lokal. Gerade bei septikämischen Krankheitsbildern werden häufig in allen Organen fibrinreiche Thromben als Zeichen einer DIC gefunden. Hoffmann (1973a) führt das Fehlen der Thromben bei Hunden mit Colisepsis auf eine hochgradige Fibrinolyse zurück, die durch große Mengen von freigesetztem Endotoxin bewirkt wird. Trotz eines kurzen Verlaufs sind in verschiedenen Organen schock- bzw. endotoxintypische Anzeichen einer DIC bei perakuten Infektionen zu finden (Hoffmann, 1973a; From et al., 1975). Die oben genannten Befunde treten bei Coli-Infektionen auf. Hier ist vor allem der Endotoxinschock Grund für die Umsatzstörung der Hämostase: Coli-Enteritis beim Kalb und Fohlen, Dysenterie bei Jungkaninchen, Coli-Enterotoxämie beim Ferkel (Hoffmann, 1973a; Hartig, 1975), Coli-Endotoxinschock beim Hund (From et al., 1975). Auch bei Peritonitiden bakterieller Genese werden Gerinnungsstörungen beobachtet. Hoffmann (1973a) berichtet über verschiedene Fälle, verursacht durch Rupturen von Bauchorganen. Auch hier ist für die Entstehung einer DIC das Freiwerden von Endotoxinen verantwortlich zu machen.

2.3.1.2. Virale Infektionen

Feline infektiöse Peritonitis (FIP)

Hartig (1975) beschreibt bei Katzen mit FIP Mikrothromben in allen Organen, deren Auftreten er dem bei der Zellzerstörung durch die Viren freiwerdenden Thromboplastin zuschreibt. Diese hauptsächlich

kugeligen Thromben aus unvollständig polymerisiertem Fibrin und Fibrinabbauprodukten sind das Ergebnis hyperfibrinolytischer Vorgänge. Ebenso sind typische Laborbefunde zu erwarten: Thrombozytopenie, verlängerte PTT, erhöhte Thrombinzeit, Anstieg der FSP und des Fibrinogens, Abfall der Faktor-VII-Aktivität (Weiss et al., 1980).

Panleukopenie der Katze (PL)

Auch hier liegen die für DIC und Hyperfibrinolyse typischen Organveränderungen vor (Hoffmann, 1973b). Kraft (1973) findet erhebliche Veränderungen des Thrombelastogramms. Das gute Ansprechen der erkrankten Tiere auf Heparin interpretiert er als einen Beweis für Gerinnungsstörungen im Sinne einer DIC. Ursache sind die Zellzerstörungen und die dadurch freigesetzten Thromboplastine, erhöhte Endotoxinresorption durch das geschädigte Darmepithel und eine Blockade des RES durch Endotoxine.

Staupe des Hundes

Die bei dieser Erkrankung zu beobachtende DIC führt Hoffmann (1973a) auf die hier häufig erfolgenden sekundären bakteriellen Infektionen zurück. Gerinnungsstörungen werden seiner Meinung nach nicht durch das Staupevirus selbst verursacht.

Hepatitis contagiosa canis (HCC)

Bei dieser Erkrankung findet von Schaewen (1973) Veränderungen im Thrombelastogramm, verminderte Faktoren I, V, VII, VIII, X, Thrombozytopenie. Die Verflüssigung des Leichenblutes bei der Sektion läßt auf eine Hyperfibrinolyse schließen, wie man sie beim Menschen bei Hepatitis sieht (Harms, 1971). Feldman et al. (1981) weisen die für DIC typischen Laborbefunde bei Leberentzündung nach.

2.3.2. Urämie

Hoffmann (1973a) stellt bei mehreren Hunden mit Urämie verschiedener Genese eine DIC fest, die er zum Teil durch Komplexe aus Antigen-

Antikörpern allein, zum Teil durch Komplexe aus Fibrin und Antigen-Antikörper-Komplexen verursacht sieht.

2.3.3. Tumoren

Tumorerkrankungen des lymphatischen Systems, der Schilddrüse, der Haut und der Knochen können sowohl direkt durch thromboplastinähnliche Substanzen aus dem Tumor, als auch indirekt durch die Wirkung des Tumors (z.B. mechanische Behinderung des RES) eine DIC hervorrufen. In chronischen Fällen kann es zu ausgeprägten Hyperfibrinolysen kommen (Slappendel et al., 1970; Theilen und Madewell, 1979; Madewell et al., 1980). Das scheint für metastasierende Karzinome, Leukämien (Al-Mondhiry, 1975; Jain et al., 1980; Al-Mondhiry et al., 1983) und Hämangioendotheliome des Hundes und der Katze zu gelten. Da bei solchermaßen erkrankten Tieren aber meist eine Euthanasie erfolgt, wird DIC selten diagnostiziert oder behandelt (Schalm et al., 1975).

2.3.4. Kolik des Pferdes

Das Auftreten einer Verbrauchskoagulopathie in solchen Fällen wird in der Hauptsache auf den dabei oft auftretenden Endotoxinschock zurückzuführen sein (Hoffmann, 1974). Zu beachten ist die Häufigkeit dieser Störungen bei perakuten Koliken (Gerhards, 1982). Nach Abklingen der hochakuten Symptome treten FSP auf, was auf einen hyperfibrinolytischen Zustand hinweist (Meyers et al., 1982).

2.3.5. Weitere Erkrankungen mit DIC

Weitere Erkrankungen, bei denen DIC möglich ist, sind beim Tier: Diarrhoe verschiedener Genese (Aasen et al., 1978; Kirk, 1980), Pneumonie, Lymphosarkom, Pankreatitis, Peritonitis, Pericarditis, Sepsis (Hoffmann, 1974; Chen et al., 1981).

3. Fibrinogen- und Fibrin-Spaltprodukte

3.1. Fibrinolyse

Wie bereits erwähnt, wird bei einer Aktivierung des Gerinnungssystems zugleich die Fibrinolyse in Gang gesetzt; man spricht von einer direkten Aktivierung. Plasmin greift das Fibrin des Gerinnsels an und spaltet es, wobei Fibrin-Spaltprodukte (FSP) entstehen.
Diese Spaltprodukte spielen auch bei Gerinnungsstörungen wie DIC eine Rolle (Kowalski et al., 1965; Kisker und Rush, 1971; Begemann und Harwerth, 1974; Feldman et al., 1981). Kowalski et al. (1965) stellen fest, daß nach einer Infusion von Thrombin erhöhte Werte für FSP im Blut zu finden sind bei Hunden. Das Schlüsselenzym der Fibrinolyse, das Plasmin, entsteht durch die Aktivierung des Plasminogens:
Die wichtigsten direkten Aktivatoren sind:

1. Streptokinase (Theiss et al., 1983)

2. Urokinase (Sumi et al., 1983; Theiss et al., 1983)

3. Gewebsaktivatoren

4. Blutaktivatoren

5. Trypsin und Chymotrypsin (Hijikata et al., 1980)

6. Andere Stimuli (Anoxie, Kälte, Streß etc.) (Kline, 1971).

Plasmin greift aber auch Fibrinogen an (Mosesson, 1973), was ein wichtiger Schritt beim Abbau des auch unter physiologischen Umständen ständig gebildeten und nachweisbaren Fibrinogens sein dürfte (Chesterman, 1975; Kudryk et al., 1982).

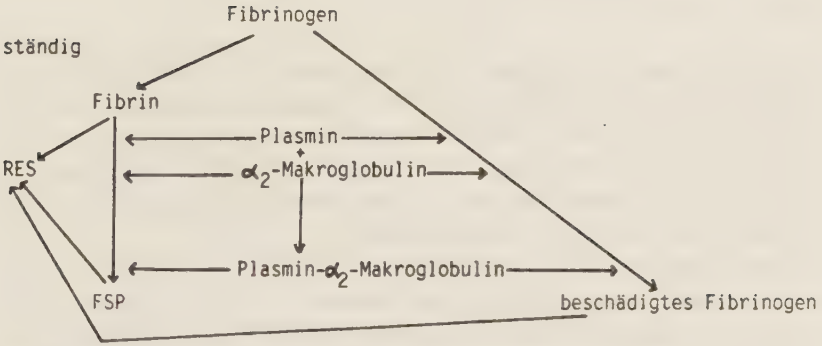

Abb. 2: Die Rolle des Plasmins für den Fibrinogenkatabolismus (nach Chesterman, 1975)

Zwischen der Gerinnung und der Fibrinolyse besteht ein enger Zusammenhang. So kommt es bereits nach einer Verletzung kleinster Blutgefäße sowohl zu einer Reparation des Defekts durch die Vorgänge der Gerinnung, als auch zur Auflösung des dabei entstehenden Fibrins durch die Fibrinolyse.

Die Testung des fibrinolytischen Systems erfolgt nach folgenden Grundprinzipien:

1. Messung der inaktiven Vorstufen,

2. direkte und indirekte Messung der enzymatischen Aktivität von Plasminogen-Aktivatoren und Plasmin,

3. Nachweis von Spaltprodukten fibrinolytischer Enzyme (van de Loo, 1973).

3.2. Fibrinogen- und Fibrin-Spaltprodukte (FSP, fibrinogen and fibrin degradation products, FDP)

3.2.1. Entstehung

Da Plasmin sowohl einen fibrinolytischen als auch einen fibrinogenolytischen Effekt hat, treten bei einer vermehrten Plasminogen/Plasminaktivität Fibrin- und Fibrinogen-Spaltprodukte erhöht auf. Man kann zwischen zwei Gruppen dieser Bruchstücke unterscheiden:

1. lösliche Fibrinmonomere, die durch die ausschließliche Wirkung des Thrombins auf Fibrinogen entstehen;
2. Fibrinogen- und Fibrin-Spaltprodukte, die durch die Einwirkung sowohl des Plasmins als auch des Thrombins auf Fibrinogen und Fibrin entstehen (Begemann und Harwerth, 1974; Marder und Budzynski, 1974).

In der zweiten Gruppe kann weiter unterteilt werden in:

1. Fibrinogen-Spaltprodukte durch die Wirkung des Plasmins,
2. Fibrinmonomer-Spaltprodukte und Fibrin-Spaltprodukte durch die Wirkung des Thrombins und des Plasmins,
3. Fibrin-Spaltprodukte des unlöslichen Fibrins durch die Wirkung des Thrombins, des aktivierten Faktors XIII und des Plasmins

(Begemann und Harwerth, 1974).

Typ der Umsatzstörung	Thrombininduzierte Derivate			Plasmininduzierte Derivate	
	Fibrinmonomer	Fibrinmonomer-Fibrinogenkomplex	Fibrinmonomer-spaltproduktkomplexe	Fibrinspaltprodukte	Fibrinogenspaltprodukte
Verbrauchskoagulopathie	+	+			
sekundäre Fibrinolyse			+	+	+
"primäre" Fibrinolyse					+
intravasaler Mechanismus	Gerinnung		Fibrinolyse		Fibrinogenolyse

Abb. 3: Pathomechanismen bei der Fibrinogenderivatbildung (aus Begemann und Harwerth, 1974)

3.2.2. Charakterisierung

Die Bruchstücke werden nach folgenden Kriterien beurteilt:

1. Molekulargewicht des intakten Proteins;
2. Molekulargewicht, terminale Aminosäure, Aminosäuresequenz der einzelnen Peptidketten;
3. Antigendeterminante;
4. Reaktion mit Thrombin (Marder und Budzynski, 1975).

Tab. 2: Einteilung der FSP (nach Gaffney, 1977)
"X", "Y", "E" unterscheiden sich von X, Y, E, da letztere das Fibrinopeptid A enthalten, "X", "Y", "E" dagegen nicht.

Substrat	Fragmente daraus	Spaltung der Polypeptidketten
Fibrinogen	X, Y, D, E	$A_\alpha \rightarrow B_\beta \rightarrow \gamma$
unvernetztes Fibrin	"X", "Y", D , "E"	$\alpha \rightarrow \beta \rightarrow \gamma$
teilweise vernetztes Fibrin	D-Dimer-"E"-Komplex, D-Dimer, "E"	$\alpha \rightarrow \beta \rightarrow \gamma$
völlig vernetztes Fibrin	"E", D-Dimer, D-Dimer-"E"-Komplex	β oder $\gamma \rightarrow \alpha$

3.2.2.1. Fibrinogenzerfall

Fibrinogen zerfällt in drei zeitlich hintereinander liegenden Stufen:

1. Stufe: ca. zwei Minuten nach Beginn der Plasminwirkung ist Fibrinogen hauptsächlich in Fragment X zerfallen.
2. Stufe: ca. 15 Minuten nach Beginn der Plasminwirkung fällt die Konzentration an Fragment X ab, die Fragmente Y, D und E sind daraus entstanden.
3. Stufe: in dieser letzten Stufe sind hauptsächlich die Fragmente D und E zu finden, die bei dem weiteren Abbau entstanden sind (Marder und Shulman, 1969a; Gaffney, 1977).

Die Bruchstücke X und Y werden als frühe (early), D und E als späte (late) Spaltprodukte bezeichnet; hinsichtlich der Molekulargewichte sind X und Y "high molecular weight products", D und E "low molecular weight products" (Marder und Shulman, 1969a).

3.2.2.2. Fibrinzerfall

Unvernetztes Fibrin (lösliches Fibrin, $Fibrin_s$) zerfällt in ähnlicher Weise wie Fibrinogen: "X"→"Y"→ D und "E" (Gaffney, 1973; Gaffney, 1977). Die entstehenden Bruchstücke unterscheiden sich nur geringfügig in der Polypeptidstruktur und ihren immunologischen Eigenschaften von den Fibrinogenbruchstücken, in allen weiteren Charakteristika sind sie gleich. Daneben sehen Gaffney et al. (1975) auch D-Dimer-E-Komplexe und D-Dimere.
Bei der Einwirkung von Plasmin auf vernetztes Fibrin (unlösliches Fibrin, $Fibrin_i$), also nach der Thrombin- und Faktor-XIII-Aktivierung entstehen überwiegend D-Dimere und E-Fragmente, weil die Ketten des vernetzten Fibrins widerstandsfähiger gegenüber der Plasminwirkung sind (Gaffney, 1973; Lane et al., 1976; Gaffney, 1977). Die Trennung der einzelnen Fraktionen erfolgt durch Sephadex-G-200-Gel-Filtration oder Polyacrylamid-Gel-Filtration (Marder et al., 1969; Gaffney et al., 1972; Gaffney, 1973; Arocha-Pi'nango et al., 1981). Eine Unterscheidung von Spaltprodukten von Fibrin bzw. Fibrinogen ist durch einen auf der verschiedenen Reaktion mit monoklonalen Antikörpern basierenden Test möglich (Elms et al., 1983).

3.2.3. Eigenschaften

3.2.3.1. Antithrombin VI

Eine der Haupteigenschaften der FSP, vor allem von X und Y, ist die Behinderung der Polymerisation der Fibrinmonomere, weshalb man sie auch als Antithrombin VI bezeichnet (Begemann und Harwerth, 1974; Hamilton et al., 1978; Hallmann, 1980). Der Peak dieser antikoagulatorischen Wirkung ist nach ca. 26 bis 45 Minuten erreicht (Marder und Shulman, 1971). Eine weitere antikoagulatorische Eigenschaft der FSP ist die Komplexbildung mit Fibrinogen (Niewiarowski und Latallo, 1958;

Marder und Shulman, 1971; Chesterman, 1975; Hamilton et al., 1978; Itteryah et al., 1979), wodurch dessen Umwandlung zu Fibrin behindert wird.

3.2.3.2. Wirkung auf das RES

Wenn FSP vermehrt auftreten, behindern sie gegebenenfalls das RES, durch das sie normalerweise abtransportiert werden. Dies hat zur Folge, daß sowohl FSP als auch Stoffe, die eine Gerinnung auslösen bzw. aufrechterhalten, nicht oder nur verzögert durch das RES aus der Blutbahn entfernt werden können. Dadurch kann eine Gerinnung weiter in Gang gehalten werden.

3.2.3.3. Einfluß auf die Fibrinogensynthese

In der Frage, ob FSP die Synthese von Fibrinogen stimulieren, herrscht noch keine einheitliche Meinung: Kessler und Thompson (1977) z.B. sehen einen Anstieg der Fibrinogensynthese nach einer Injektion von FSP; Bell et al. (1983) beobachten nach einer ähnlichen Injektion von Fragmenten D und E ebenfalls einen erhöhten Fibrinogenwert. Dagegen finden Itteryah et al. (1979) nach einer Injektion von FSP in ähnlicher Zusammensetzung keinen erhöhten Wert für Fibrinogen.

3.2.3.4. Immunologische Eigenschaften

FSP besitzen verschiedene Antigendeterminanten. Diese Eigenschaft wird bei einigen Nachweisverfahren ausgenützt: Gel-Diffusions-Test, Radioimmunoassay, Latex-Test, tanned red cells hemagglutination inhibition immunoassay (TRCHII) (Catt et al., 1968). Der Vorteil dieser Methoden ist, daß sie sensibel und sehr spezifisch sind. Die große antigene Verwandtschaft zwischen menschlichen und tierischen FSP wird hauptsächlich von Fragment E getragen (Chen et al., 1981).

Tab. 3: Eigenschaften der FSP (aus Testfibel Blutgerinnung, Boehringer, 1977)

Fibrinogen MG 340 000		
↓		
Fragment X MG 240 00 gerinnt verzögert bei Thrombinzusatz gerinnungshemmende Wirkung +++ Polymerisationsinhibitor (?) bildet lösliche Komplexe mit Fibrinmonomer hemmt die Plättchenaggregation	+	A, B, C MG ca. 13 000 keine immunologische Wirkung Hemmung der Plättchenaggregation (?)
↓		
Fragment Y MG 155 000 nicht gerinnbar bei Thrombinzusatz gerinnungshemmende Wirkung ++++ Polymerisationsinhibitor bildet lösliche Komplexe mit Fibrinmonomer hemmt die Plättchenaggregation	+	Fragment D MG 83 000 (einheitliches Molekül ?) nicht gerinnbar bei Thrombinzusatz gerinnungshemmende Wirkung ++ Polymerisationsinhibitor bildet lösliche Komplexe mit Fibrinmonomer hemmt die Plättchaggregation
↓		
Fagment D		Fragment E MG 50 000 nicht gerinnbar bei Thrombinzusatz gerinnungshemmende Wirkung + Polymerisationsinhibitor (?) bildet lösliche Komplexe mit Fibrinmonomer hemmt die Plättchenaggregation

3.2.4. Nachweis von FSP

3.2.4.1. Qualitativ

Thrombinzeit

Sie dient der Überprüfung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes und ist bei einem vermehrten Auftreten der FSP erhöht, da diese die Gerinnungsfähigkeit verringern.

Reptilasezeit

Sie wird im Gegensatz zur Thrombinzeit nicht durch eine Heparintherapie beeinflußt. Reptilase ist ein Schlangengift, das Blut koaguliert. Auch hier wird die Gerinnungsfähigkeit des Blutes, die durch FSP vermindert ist, geprüft.

Thrombinkoagulasezeit

Thrombinkoagulase ist ein nicht von Heparin beeinflußtes Enzym, das Blut gerinnen läßt. Wie bei den oben erwähnten Testverfahren ist unter dem Einfluß von FSP die Thrombinkoagulasezeit erhöht, da der Eintritt der Blutgerinnung verzögert wird.

3.2.4.2.Quantitativ

Hämagglutinations-Hemmungs-Test

Hierzu gibt es zwei Methoden:
Tanned red blood cells hemagglutination inhibition immunoassay (TRCHII) und glutaraldehyd erythrocyte hemagglutination inhibition immunoassay (GEHII). Das Prinzip beider Tests beruht darauf, daß Erythrozyten normalerweise agglutinieren. Sind sie jedoch mit aus Schaf- oder Kaninchenblut gewonnenen Antikörpern gegen FSP beladen, so kommt es zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion, die eine Agglutination verhindert. Durch eine Elektrophorese wird dann die Menge der FSP bestimmt (Marder und Shulman, 1971; Chi und Chen, 1976; Emeis et al., 1981). Beide Tests lassen sich mit der Mikro- oder Reagenzglastechnik durchführen. Sie sind vor allem für die Fragmente D und E empfindlich. Da sie aber einen relativ hohen Arbeitsaufwand beanspruchen, bleiben sie Speziallabors vorbehalten.

Immunoassays

Bei diesen speziellen Tests kann mit Hilfe von Antiseren und radioaktiv markiertem Tracer über eine Sephadex-Gel-Filtration die Menge an FSP mit einer ganz bestimmten Sequenz gefunden werden (Kudryk et al., 1982). Der Bestimmung der Fragmente D und E dient die Pevikon-Block-Elektrophorese (Marder et al., 1969). Alle verschiedenen Arten von FSP werden gefunden, wenn ein Immunosorbent in einer soliden Phase verwendet wird und anschließend durch eine Elektrophorese die einzelnen Fraktionen getrennt werden (Lane et al., 1976).

Immunodiffusion

Mit einem Antiserum auf einer Agaroseplatte wird die Präzipitationslinie bestimmt, wobei die höchste Verdünnung mit einer Präzipitation als Endpunkt gilt (Lane et al., 1978).

Präzipitationstest

Eine von einem Agarosegel mit einem Antikörper überzogene Glasplatte wird mit dem zu untersuchenden Serum beimpft. Wenn FSP vorhanden sind, bilden sich im elektrischen Feld Präzipitationspeaks (Lane et al., 1978).

Staphylokokken Clumping Test
(SCT)

Bestimmte Stämme von Staphylokokken besitzen an ihrer Oberfäche den sog. "Clumping-Faktor" (Hawiger et al., 1970). Mit Hilfe einer Verdünnungsreihe oder eines Aggregometers wird die Menge der verklumpenden FSP bestimmt. Der Test kann als Objektträger- oder Reagenzglastest durchgeführt werden. Er reagiert vor allem mit den Fragmenten X und Y, aber auch mit Komplexen von FSP mit Fibrinogen und Fibrinmonomeren. Der Test ist gut reproduzierbar und sehr sensibel (Lewis, 1973). Allerdings sind einige Säugerseren nicht in der Lage zu reagieren (Oppossum, Meerschweinchen, Elefant, Ziege, Schaf), da sich ihr Fibrinogen und damit auch ihre FSP von denen anderer Säuger unterscheiden. Der SCT wird selbst von hohen Konzentrationen an Fibrinogen nicht beeinflußt.

Latex-Aggregations-Test

Polystyren-Latex-Partikel sind mit aus tierischem Blut gewonnenem Anti-FSP-Globulin beladen. Sie agglutinieren bei Anwesenheit der Fragmente X, Y, D und E, vor allem bei D und E. Der aus der Humanmedizin stammende Test kann bei Hunden, Katzen und Pferden angewendet werden, weil die immunologische Kreuzreaktion zwischen den Antikörpern

und dem zu testenden Fibrinogen sehr ausgeprägt ist (Largo et al., 1976; Stewart und McDougall, 1981). Der Test wird gern als Schnelltest verwendet. Außerdem können FSP im Urin damit nachgewiesen werden (Garvey und Black , 1972; Stewart und McDougall, 1981).
In der Humanmedizin hat sich der SCT am besten durchgesetzt (Marder und Shulman, 1971). Unterstützend für eine Diagnose werden Thrombin- und Reptilasezeit bestimmt, außerdem wird der Latex-Test durchgeführt.

3.2.5. FSP und DIC

Zunächst muß gesagt werden, daß bereits unter physiologischen Umständen beim Menschen und beim Tier geringe Mengen an FSP im Blut vorhanden sind (Fischer et al., 1967; Begemann und Harwerth, 1974; Chesterman, 1975; Chen et al., 1981; Feldman et al., 1981; O'Rourke et al., 1981; Yoshika et al., 1981; Kudryk et al., 1982; Meyers et al., 1982). Die auch unter normalen Umständen im Blut der Säuger ablaufende geringgradige Fibrinolyse (Owen et al., 1971; Cade und Robinson, 1975; Lasch et al., 1975) bedingt dieses physiologische Auftreten von FSP. Unter den Bedingungen einer DIC wird, wie erwähnt, das fibrinolytische System ebenfalls aktiviert. Dies geschieht in unterschiedlichem Maße, nur als Begleiterscheinung der überwiegenden DIC oder als Hyperfibrinolyse. FSP sind bei einer DIC vor allem dann erhöht, wenn bei dem Patienten die Gerinnungsstörung seit längerem vorliegt. Dann kommt es in den durch die DIC entstandenen Mikrothromben zu einer Fibrinolyse (Lane et al., 1978). Das trifft auch dann zu, wenn die akute Phase der Gerinnungsstörung überwunden ist, sich der Patient also wieder auf dem Wege der Besserung befindet (Lipinski et al., 1967; Kisker und Rush, 1971; Chesterman, 1975; Greene, 1975; Emeis et al., 1981; Feldman et al., 1981; Oehler und Eckhardt, 1981).
Die FSP sind bei DIC erhöht, allerdings gilt das auch für Erkrankungen mit überwiegender Fibrinolyse, z.B. Glomerulonephritis, Infektionen verschiedener Genese, Rheuma und Karzinome (Hamilton et al., 1978). Daher ist das vermehrte Auftreten von FSP nicht pathognomonisch für DIC. Sie sollten jedoch als zusätzliche Information zusammen mit

anderen Gerinnungsparametern (Thrombozytenzahl, Fibrinogengehalt, Fibrinmonomergehalt, PTT, Quick-Test, Thrombelastogramm) bestimmt werden, um die Situation des Geringgssystems genau darzustellen.

3.3. Fibrinmonomere (FM)

3.3.1. Entstehung

Wie oben dargestellt, entstehen Fibrinmonomere wegen der Aktivierung des Gerinnungssystems durch Thrombin. Es werden Fibrinogenmoleküle von den Peptiden A und B getrennt. Dann werden diese Bruchstücke (FM) über lösliche Peptidbrücken gebunden (lösliches Fibrin, soluble fibrin, $Fibrin_s$) und durch den Faktor XIII stabilisiert (unlösliches Fibrin, insoluble fibrin, $Fibrin_i$). Treten FSP vermehrt auf, so kommt es in verstärktem Maße zur Bildung von Komplexen der FSP mit den Fibrinmonomeren, außerdem sind Komplexe des Fibrinogens mit den Fibrinmonomeren möglich. In dieser Form, in einem Komplex gebunden, können die Fibrinmonomere nicht mehr zu Fibrin transformiert werden, sie sind ungerinnbar. Die Komplexe der Fibrinmonomere sind nachweisbar. Bei einer DIC, bei der es durch eine pathologisch erhöhte Gerinnungsaktivität auch zu einer verstärkten Bildung von Fibrinmonomeren kommt, sind diese Komplexe vermehrt vorhanden.

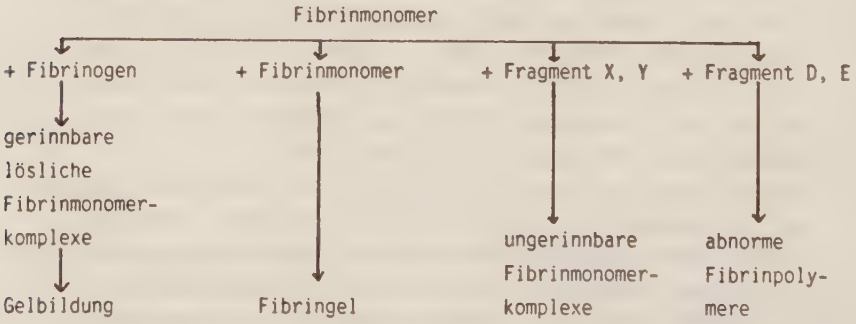

Abb. 4: Bildung von Fibrinmonomerkomplexen (nach Deutsch, 1973)

3.3.2. Nachweis

Äthanol-Gelierungs-Test
Protaminsulfat-Test
Fibrinopeptid-Nachweis (Radioimmunoassay)
Bestimmung der Fibrinmonomere über N-terminales Glycin
Agarose-Gel-Filtration
Affinitätschromatographie
Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese
Erythrozyten, die mit Fibrinmonomeren beladen sind
(Einteilung nach Müller-Berghaus et al., 1976).

Von den oben aufgeführten Testprinzipien sind der Äthanol-Gelierungs-Test, der Protaminsulfat-Test und der auf FM-beladenen Erythrozyten beruhende Test die gebräuchlichsten, da sie am einfachsten zu handhaben sind.
Um einen ausreichenden Überblick über den Gerinnungsstatus eines Patienten zu erhalten, sollten bei einer eventuellen Gerinnungsstörung im Sinne einer DIC oder Hyperfibrinolyse auch die Fibrinmonomere bestimmt werden.

III. Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollte zunächst durch die Untersuchung von Tieren, bei denen eine Gerinnungsstörung ausgeschlossen werden konnte, ein allgemeiner Überblick über Referenzbereiche für die angewendeten Tests erhalten werden.
Anschließend sollte bei kranken Tieren eine gerinnungsanalytische Untersuchung durchgeführt werden. Anhand der so erhaltenen Ergebnisse konnte eine Aussage über die Bedeutung der DIC und Hyperfibrinolyse in der Tiermedizin, speziell in einer internistischen Klinik, gemacht werden.
Die zur Anwendung gelangten Tests wurden vor allem im Hinblick auf eine gute Praktikabilität ausgewählt.
Es wurden verwendet:
Staphylokokken-Clumping-Test,
FM-Test,
Latex-Aggregationstest,
Thrombinzeit-Bestimmung,
Reptilasezeit-Bestimmung,
Fibrinogen-Bestimmung,
Äthanol-Gelierungs-Test.

Die Tests sollten abschließend auf ihre Anwendbarkeit in der täglichen tiermedizinischen Praxis beurteilt werden.

IV. Eigene Untersuchungen

1. Material und Methodik

1.1. Material

Um für die zu prüfenden Tests Referenzbereiche erstellen zu können, wurde das Blut von gesunden Tieren untersucht. Dazu wurden die klinikeigenen Hunde, Katzen und Pferde und solche Tiere untersucht, die zu einer routinemäßigen Kontrolle oder anläßlich einer Impfung in der Tierklinik vorgestellt wurden und bei denen eine die Tests beeinflussende Gerinnungsstörung auszuschließen war. Die Tiere waren unterschiedlicher Rasse und Alters und beiderlei Geschlechts.

Gesunde Probanden		n; Geschlecht		insgesamt
Hunde:	klinikeigene	5; w.	9;m.	
	vorgestellte	13; w.	15; m.	42
Katzen:	klinikeigene	5; w., wk.	4; m. mk.	
	vorgestellte	8; w., wk.	12; m., mk.	28
Pferde:	klinikeigene		2; mk.	
	vorgestellte	15; w.	14; m., mk.	33

Anschließend wurde das Blut von Patienten der Tierklinik untersucht. Dabei wurde besonders darauf geachtet, ob die Tiere eine zu einer DIC prädisponierende Grundkrankheit hatten. Durch die Untersuchung von Patienten, bei denen nicht unbedingt eine Gerinnungsstörung zu erwarten war, wurde ein Überblick über den bei verschiedenen Krankheiten möglichen Gerinnungsstatus erhalten. Um eine Aussage über den Verlauf von Hämostasestörungen machen zu können, wurden einige Patienten vom ersten bzw. zweiten Tag des Klinikaufenthalts bis zur völligen Genesung untersucht. Dieser Zeitraum betrug drei bis 20 Tage.

Kranke Probanden		n
Hunde:	einmal untersucht	101
	Verlaufsuntersuchungen	10
Katzen:	einmal untersucht	23
	Verlaufsuntersuchungen	8
Pferde:	einmal untersucht	40
	Verlaufsuntersuchungen	22

1.2. Methodik

1.2.1. Blutgewinnung

Das Blut für die Laboruntersuchungen wurde bei Hunden und Katzen aus der mäßig gestauten Vena cephalica antebrachii, bei Pferden aus der Vena jugularis entnommen. Die Sammelgefäße waren folgendermaßen vorbereitet:

Röhrchen Nr. 1: Ein graduiertes Plastikgefäß, das 0,5 ml Natriumcitrat (Molarität 0,25) zur Plasmagewinnung enthielt, wurde bis zur Markierung 5 ml mit Blut des Probanden gefüllt; bei Kleintieren wurden zum Teil 0,3 ml Natriumcitrat auf 3 ml mit Blut aufgefüllt. Daneben wurden mit Natriumcitrat vorbereitete Spritzen verwendet.

Röhrchen Nr. 2: Ein Plastikgefäß, das mit einem Gemisch aus 0,5 ml Protamin/EACA/Tris-Puffer und Thrombin gefüllt war, wurde bis zur Markierung 5 ml mit Blut aufgefüllt. Bei Kleintieren wurden 0,25 ml Reagenz auf 2,5 ml mit Blut aufgefüllt. Das Reagenz diente einerseits der Serumgewinnung, andererseits sollte durch das Antifibrinolytikum eine in-vitro-Spaltung des Fibrinogens, die den FSP-Gehalt verändert hätte, verhindert werden.

Röhrchen Nr. 3: Ein Plastikröhrchen, das vom Hersteller des Latex-Tests mit 20 NIH Einheiten Rinderthrombin und einem Sojabohnentrypsininhibitor vorbereitet ist, wurde mit 2 ml Blut gefüllt.

Sofort nach der Blutentnahme wurden alle Gefäße mit einem Paraffinfilm bzw. dem zugehörigen Stopfen fest verschlossen. Die sofortige Entnahme in ein vorbereitetes Gefäß mit dem jeweiligen Reagenz hatte den Vorteil, daß ein Gerinnen des Blutes in der Spritze vermieden wurde.

Bei der Blutentnahme war Folgendes zu beachten:

1. Um eine Hämolyse durch eine Läsion der Erythrozyten bereits in der Kanüle zu vermeiden, wurden möglichst weitlumige Kanülen verwendet.

2. Die Venenpunktion erfolgte atraumatisch, da es sonst zu einer Aktivierung von Gewebsthromboplastin kommt und durch diese Gerinnungsaktivierung falsche Ergebnisse hervorgerufen werden.

3. Die Blutentnahme erfolgte möglichst bald nach der Stauung, um eine intravasale Gerinnungsaktivierung durch Traumatisierung des Blutgefäßes zu verhindern.

4. Das Blut sollte möglichst langsam am Gefäßrand entlanglaufen, um eine Schädigung der zellulären Elemente zu verhindern.

5. Bei der Aspiration wurde jeder starke Sog und jede Schaumbildung vermieden.

6. Die ersten Blutstropfen wurden verworfen.

7. Die Blutentnahme erfolgte bei Hund und Katze am nüchternen, beim Pferd am nicht besonders vorbereiteten Tier.

8. Das Mischungsverhältnis Blut zu Reagenz wurde genau eingehalten.

1.2.2. Laborarbeit

Bei der Arbeit im Gerinnungslabor war zu beachten, daß es bei der Serumgewinnung zu einer vollständigen Gerinnung des Blutes gekommen war, ehe das Serum für die Untersuchungen gewonnen wurde. Für die Plasmagewinnung sollten Plastikgefäße verwendet werden, da Glas die plasmatische Gerinnung in vitro aktiviert, was zu Verzerrungen führen und außerdem Veränderungen an den Thrombozyten hervorrufen kann. Einmal verwendbare Plastikgefäße verhinderten, daß durch Verunreinigungen wieder verwendeter Gefäße Fehler entstanden. Um jegliche in vitro Aktivierung der Gerinnung zu vermeiden, mußten die Plasmen bzw. Seren vorsichtig gehandhabt werden.

Röhrchen Nr.1 wurde sofort nach der Blutentnahme zentrifugiert (3000 Umdrehungen/Minute), das Plasma mit einer Plastikpipette abpipettiert und in ein Plastikgefäß gegeben. Das Plasma, das nicht sofort verarbeitet werden konnte, wurde bei zwei bis acht °Celsius nicht länger als zwei Stunden gekühlt (siehe Vorversuche). Röhrchen Nr. 2 und 3 wurden im Wasserbad bei 37 °Celsius zehn bzw. 45 Minuten bis zum Eintritt der vollständigen Gerinnung inkubiert. Nach anschließender Zentrifugation wurde das Serum abpipettiert und sofort mit der weiteren Verarbeitung begonnen.

Staphylokokken-Clumping-Test
(SCT)

Prinzip

Gewisse Staphylokokkus aureus Stämme besitzen einen an ihre Zellwand gebundenen Clumping-Faktor, der mit FSP X und Y reagiert. Die höchste Serumverdünnung, die noch eine Agglutination anzeigt, dient als Maß für die FSP-Menge. Ein Normalplasma mit bekanntem Fibrinogengehalt wird als Standard verwendet. Die untere Nachweisgrenze dieses Tests liegt bei 0,38 bis 1,5 µg / ml (Lewis, 1973).

Durchführung:

Reagenzkombination der Firma Boehringer, Mannheim

In der Testpackung sind enthalten:

Staphylokokken-Reagenz	(lyophilisiert, mit 2 ml Aqua bidest aufzulösen)
Fibrinogenstandard	(lyophilisiert, mit 0,5 ml Aqua bidest aufzulösen, zum Gebrauch mit Tris-Puffer in einem Verhältnis 1:100 zu verdünnen)
Tris-Puffer	(mit 5 ml Aqua bidest aufzulösen, zum Gebrauch mit Aqua bidest im Verhältnis 1:20 weiter zu verdünnen)
Thrombin	(in einer Protamin/EACA/Tris-Puffer-Lösung aufzulösen; zur Serumgewinnung)

Während die Blutprobe im Wasserbad inkubiert und anschließend zentrifugiert wurde, wurden die Reagenzien vorbereitet.

Außerdem wurden in je 2 mal 15 numerierte Plastik-Reagenzröhrchen jeweils 0,1 ml Tris-Puffer-Lösung pipettiert in Vorbereitung für die Verdünnungsreihe des zu untersuchenden Serums und des Firbrinogenstandards. Mit 0,1 ml Serum bzw. Standard wurde anschließend eine Verdünnungsreihe angesetzt (siehe Abb. 5). Die Standardreihe wurde für jeden Versuchsaufbau neu angesetzt. Anschließend wurde in jedes Röhrchen 0,05 ml Staphylokokken-Reagenz pipettiert, sorgfältig gemischt und die Stoppuhr gestartet. Alle fünf bis zehn Minuten wurde der Ansatz durchmischt. Nach 30 Minuten wurden die Proben auf eine dunkle Glasplatte gekippt. Nach mehrmaligem Kippen bzw. Schwenken auf einem Taumlergerät ließ sich die Agglutination ablesen. Die höchste Serumverdünnung (S) und die niedrigste Fibrinogenkonzentration (F), bei der noch eine deutliche Agglutination erkennbar war, wurden notiert. Die Konzentration an FSP wurde wie folgt in µg Fibrinogen Äquivalent/ml errechnet: FSP = F · S . Um falsche Ergebnisse durch eine fehlerhafte Methodik auszuschließen, wurden in Abständen Doppelbestimmungen durchgeführt.

Patientenserum bzw. Fibrinogen-Standard mit Tris-Puffer in einer geometrischen Verdünnungsreihe wie folgt verdünnen:

	Leerwert	Röhrchen Nr. 1	2	3		usw.
Serum bzw. Fibrinogen-Standard	-	0,1	0,1	0,1	ml	aus dem letzten Röhrchen
Tris-Puffer	0,1	-	0,1	0,1	ml	0,1 ml verwerfen
Verdünnung		1:1	1:2	1:4		usw.
Fibrinogen-Konz. in µg/ml		16	8	4		usw.
Staphylokokken-Reagenz (vor Gebrauch gut schütteln)	In jedes Röhrchen 0,05 ml pipettieren					

Ansatz alle fünf bis zehn Minuten durchmischen.
Nach 30 Minuten die Röhrchen bzw. Objektträger mehrmals kippen bzw. rotieren und die Agglutination ablesen.

Abb. 5: Bestimmungsansatz zum SCT (aus Testfibel Blutgerinnung, Boehringer, 1977)

Fibrin-Monomer-Test

Prinzip

Zu einer Citratplasmaprobe (Gewinnung siehe S. 36 und 38) wird eine Suspension von Humanerythrozyten gegeben, die mit Fibrinmonomeren beladen sind. Bei Anwesenheit von Fibrinmonomer-Komplexen in der Probe tritt eine Agglutination ein.

Durchführung

Reagenzkombination der Firma Boehringer, Mannheim

FM-Reagenz	(in 0,5 ml Aqua bidest zu lösen)
Positivkontrolle	(")
Negativkontrolle	(")

In drei Reagenzgefäße wurden pipettiert:

1. 0,1 ml Positivkontrolle
2. 0,1 ml Negativkontrolle
3. 0,1 ml Patientenplasma (Gewinnung siehe S.36 und 38)

In jedes Gefäß wurden jeweils 0,05 ml Reagenz pipettiert, gut gemischt; mit Paraffinfilm verschlossen wurden die Proben bei 37 °Celsius im Wasserbad zehn Minuten inkubiert. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf einen Objektträger gekippt, sechs Minuten lang geschwenkt und auf eine Agglutination beobachtet. Eine Beurteilung des Testergebnisses erfolgte im Vergleich zu der positiven bzw. negativen Kontrolle. Bei der negativen Kontrolle war außer der feinen Granulation des Reaktionsgemisches durch die Erythrozyten keine Agglutination zu beobachten, während die Positivkontrolle nach einigen Minuten bereits eine deutliche Reaktion zeigte. Bei Plasmen mit stark erhöhten Werten war die Agglutination schon im Reagenzglas zu erkennen. Die Testergebnisse wurden mit + bis +++ beurteilt.

Bestimmung der Thrombinzeit, Reptilasezeit und des Fibrinogengehalts

Alle drei Tests wurden mit Reagenzien der Firma Boehringer durchgeführt.

Thrombinzeitbestimmung

Prinzip

Durch Zugabe von Thrombin wird das Citratplasma zur Gerinnung gebracht. FSP bewirken eine Verlängerung der Thrombinzeit durch ihre antikoagulatorische Wirkung.

Durchführung

Sie geschah am Coagulometer von Schnitger-Gros (Firma Sarstedt) als Doppelbestimmung.
Der Inhalt einer Flasche Reagenz wurde mit 2 ml Aqua bidest gelöst und in einer auf dem Coagulometer hierfür vorgesehenen Vertiefung auf 37 °Celsius in einem Kunststoffgefäß vortemperiert. In einer für das Gerät vorgesehenen austauschbaren Plastikscheibe befinden sich Vertiefungen, in die 0,2 ml Patientencitratplasma pipettiert und genau zwei Minuten bei 37 °Celsius erwärmt wurden. Nach zwei Minuten, die von einer am Gerät befindlichen Stoppuhr angezeigt wurden, wurde ebenfalls 0,2 ml Reagenz hinzugefügt. Am Hebelarm des Gerätes war ein Kunststoffhäckchen befestigt. Durch Senken des Arms und Eintauchen in das Plasma wurde die Stoppuhr gestartet. Durch Ultraschallschwingungen, die beim völligen Eintritt der Gerinnung gebremst wurden, wurde dieser Zeitpunkt angezeigt. Bei der Doppelbestimmung wurden nur Werte verwendet, die sich um nicht mehr als 0,5 Sekunden unterschieden; bei größeren Unterschieden mußte die Bestimmung wiederholt werden.

Reptilasezeitbestimmung

Prinzip

Das Patientenplasma wird durch Zugabe eines Schlangengiftes (Reptilase) zur Gerinnung gebracht. Auch hier wird die Gerinnungs-

zeit bei Anwesenheit von FSP verlängert. Obwohl dieser Test eine gute Empfindlichkeit aufweist, ist als nachteilig anzusehen, daß auch massive Dysfibrinogenämien und Hyperfibrinogenämien die Reptilasezeit erhöhen.

Durchführung
(Ebenfalls am Coagulometer in der vorher beschriebenen Weise)
Zu 0,3 ml Patientenplasma wurden 0,1 ml Reagenz pipettiert und der Eintritt der Gerinnung gemessen.

Fibrinogenbestimmung
Prinzip
Das Testprinzip beruht darauf, daß bei im Überschuß zugefügtem Thrombin die Gerinnungszeit nur bei einem erhöhten oder erniedrigten Fibrinogenspiegel verändert ist. Der Fibrinogengehalt wird durch die sog. Fibrinogenzeit bestimmt, die den Eintritt der Gerinnung mißt. Das Reagenz enthält einen Heparin-Inhibitor, so daß auch bei einer Heparintherapie der Fibrinogengehalt des Blutes bestimmt werden kann.

Durchführung
Sie geschah am Coagulometer. 0,1 ml Citratplasma wurden mit 0,9 ml der Testpackung beigefügtem Owrens Reagenz verdünnt. Anschließend wurden 0,2 ml hiervon bei 37 °Celsius eine Minute lang inkubiert, dann 0,2 ml des ebenfalls vorgewärmten Reagenz hinzugefügt. Der Zeitpunkt bis zum völligen Eintritt der Gerinnung wurde gemessen, und auf einer der Testpackung beiliegenden Tabelle konnte anhand der so ermittelten Fibrinogenzeit die Menge an tatsächlich vorhandenem Fibrinogen in mg/dl abgelesen werden.
Zur Qualitätskontrolle wurden mindestens nach jeder fünften Bestimmung Kontrollplasmen untersucht, die der Testpackung zugefügt waren und genauso wie das Patientenplasma behandelt wurden.

Äthanoltest

Prinzip

Dieser Test dient dem Nachweis von Fibrinmonomeren und beruht darauf, daß diese in Äthanol gelieren und als Spinnwebsgerinnsel ausfallen.

Durchführung

Zu 1,4 ml Patientenplasma wurden 0,3 ml Äthanol (50 %ig) pipettiert; nach ca. 15 Minuten wurde der Ansatz auf die Entstehung eines Spinnwebsgerinnsels beobachtet. Da dieser Test eine relativ große Menge an Plasma erfordert, deren Gewinnung gerade beim Kleintier problematisch ist, wurde er vorwiegend bei Pferden durchgeführt.

Latex-Test

Prinzip

Polystyren-Latex-Partikel sind mit Anti-FSP-Globulin sensibilisiert und agglutinieren bei Anwesenheit von FSP X, Y, D und E im Serum.

Durchführung

Reagenzkombination der Firma Wellcome: Thrombo-Wellco-Test

Latex-Suspension	(2,5 ml einer 0,5 %igen Suspension aus Polystyren-Latex-Partikeln, mit Anti-FSP-Globulin vom Schaf sensibilisiert, in Glycinpuffer-Lösung, die 0,1 %iges Natriumacid und 0,01 %iges Thiomersal enthielt)
Positives Kontrollserum	(Humanserum mit einer FSP-Konzentration von 5 bis 10 µg/ml)
Negatives Kontrollserum	(Humanserum mit einer FSP-Konzentration unter 2 µg/ml)
Glycin-Puffer-Lösung	(zur Verdünnung der Proben)

Nachdem die Proben entnommen, inkubiert, zentrifugiert und abpipettiert worden waren, wurden in zwei vorbereitete Reagenzgefäße mit je 0,75 ml Glycin-Puffer-Lösung fünf (Röhrchen Nr. 1) bzw. ein (Röhrchen Nr. 2) Tropfen Serum pipettiert. Es entstanden Verdünnungen von 1:5 bzw. 1:20. Auf eine dunkle Glasplatte wurde dann zuerst aus Röhrchen Nr. 1, dann aus Röhrchen Nr. 2 jeweils ein Tropfen gegeben. Die Reihenfolge war unbedingt einzuhalten, um Fehler, die aus einer Vermischung der Verdünnungen entstehen könnten, zu vermeiden. Die Tropfen auf der Glasplatte wurden mit je einem Tropfen Latex-Suspension vermischt, so daß eine gleichmäßige Verteilung stattfand. Die Platte wurde dann zwei Minuten lang geschwenkt und auf eine Agglutination beobachtet. Zeigte die Verdünnung 1:5 eine Agglutination, so bedeutete dies eine FSP-Konzentration von mehr als 10 µg/ml. Bei der Verdünnung 1:2 zeigte eine Agglutination eine FSP-Konzentration von mehr als 40 µg/ml. Ob eine Agglutination vorlag oder nicht, konnte anhand der Postitiv- bzw. Negativkontrolle, die beide genauso wie das Patientenserum behandelt wurden, geprüft werden. Der Test war nur bei FSP-Werten über 10 µg/ml positiv.

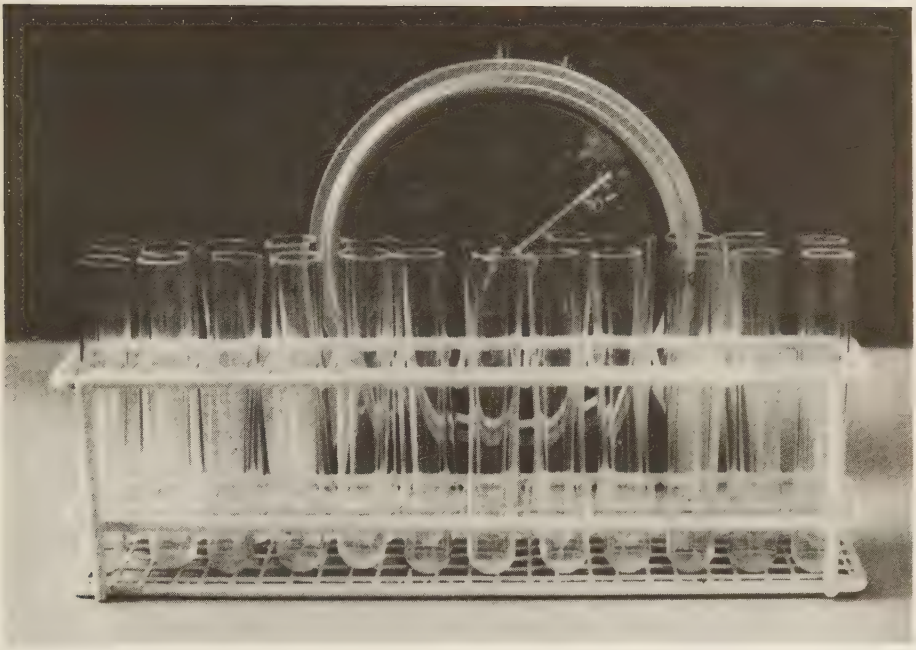

Abb. 6: Testansatz für den SCT (Serumverdünnungsreihe)

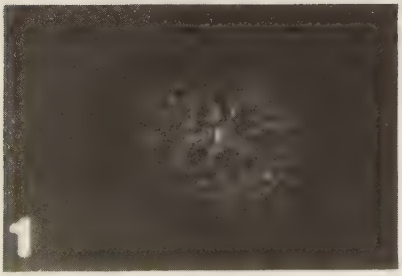

Abb. 7:
Feld 1 des SCT mit Agglutination

Abb. 8:
Feld 10 des SCT ohne erkennbare Agglutination

Abb. 9: Agglutination der Positivkontrolle beim Latex-Test

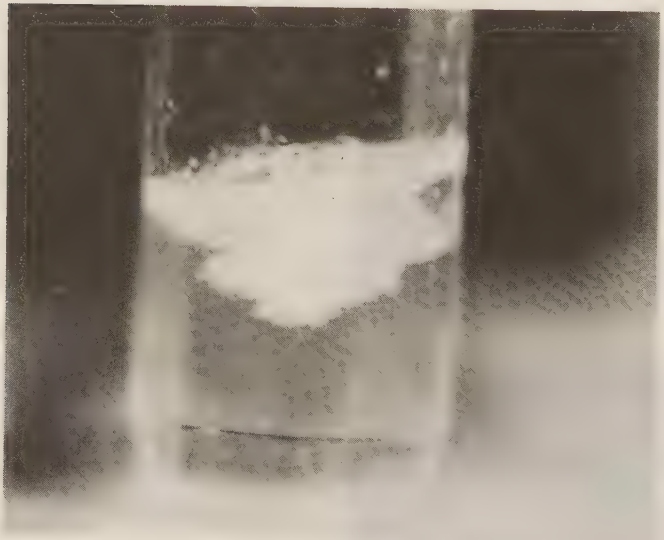

Abb. 10: Spinnwebsgerinnsel des Äthanoltests

1.3. Statistik

Für gesunde Tiere wurden Referenzbereiche ermittelt:
Für jede Tierart wurden die Mittelwerte, Standardabweichungen und Minimal- bzw. Maximalwerte der einzelnen Tests errechnet.
Bei den kranken Tieren wurden für jede Tierart nach Krankheiten geordnet die entsprechenden Berechnungen angestellt.
Ferner wurde festgestellt, wie die einzelnen Tests zueinander korrelieren.
Für die Berechnungen wurden folgende Formeln verwendet:

Arithmetisches Mittel (Mittelwert, $\bar{x}$):

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} x_i$$

Standardabweichung (s):

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Korrelationskoeffizient ($r(X,Y)$):

$$r(X,Y) = \frac{s_{x,y}}{s_x \cdot s_y}$$

Als Referenzbereich wird der $\bar{x} \pm 2s$ Bereich angegeben.
(Walter, 1975)

2. Ergebnisse

2.1. Vorversuche

2.1.1. Haltbarkeit der Proben

Zunächst sollte im Rahmen von Vorversuchen geklärt werden, ob es möglich ist, die Proben
1. bei zwei bis acht°Celsius bis zu 12 Stunden zu lagern,
2. bei -18° — -20° Celsius zu gefrieren,
3. ungekühlt mehrere Stunden zu lagern,

ohne die Testergebnisse zu beeinflussen.
Dazu wurden die Proben unmittelbar nach der Zentrifugation abpipettiert und nach obigem Schema in einem fest mit einem Paraffinfilm verschlossenen Plastikreagenzglas aufbewahrt bzw. sofort untersucht.

Tab. 4: Prüfung der Thrombinzeit nach Lagerung der Proben bei verschiedenen Temperaturen (Doppelbestimmung, Mittelwert in Klammern)

	ungekühlt	gefroren	gekühlt	frisch
Pferd gesund	21,8 19,4 (20,7)	18,6 18,5 (18,5)	21,5 21,4 (21,4)	21,7 19,9 (20,8)
Pferd Kolik	20,0 24,1 (22,0)	15,7 15,7 (15,7)	21,0 20,7 (20,9)	21,7 20,1 (20,9)
Hund gesund	9,3 9,5 (9,4)	11,8 10,2 (11,0)	9,3 9,5 (9,4)	9,4 10,0 (9,7)
Katze gesund	10,4 10,7 (10,5)	12,3 12,0 (12,2)	12,5 12,5 (12,5)	13,5 12,3 (12,9)
Hund gesund	10,0 9,9 (10,0)	11,4 10,9 (9,7)	11,6 10,7 (11,1)	12,3 12,1 (12,2)
Hund gesund	8,0 8,3 (8,2)	9,0 8,8 (8,9)	9,4 9,0 (9,2)	9,3 9,4 (9,4)
Hund gesund	9,2 9,0 (9,1)	10,4 10,0 (10,2)	10,5 10,1 (10,3)	10,2 10,1 (10,1)
Katze gesund	11,1 11,5 (11,3)	13,4 13,7 (13,5)	12,5 12,2 (12,3)	10,0 9,8 (9,9)
Katze gesund	9,8 9,6 (9,7)	11,5 11,2 (11,4)	14,3 13,7 (14,0)	9,8 10,0 (9,9)
Pferd COPD	21,3 21,8 (21,6)	25,6 25,0 (25,3)	22,4 21,4 (21,9)	20,0 20,3 (20,2)

Bei diesen Untersuchungen wurde nur die Thrombinzeit bestimmt, weil sie ein ausreichender Parameter für eventuelle Veränderungen der Testergebnisse durch die verschiedenen Lagerungen ist.
Da es bei dieser Untersuchung darauf ankam, mögliche Veränderungen der Werte eben durch diese verschiedenen Aufbewahrungsmethoden zu zeigen, ist eine statistische Auswertung nicht nötig.
Die Ergebnisse zeigen, daß ein längeres Aufbewahren der Proben nur bedingt möglich ist, da sich die Werte besonders nach einem Einfrieren von den Werten, die möglichst bald nach der Blutentnahme gefunden wurden, schon deutlich unterscheiden. Dies ist möglicherweise damit zu erklären, daß FSP durch ein Einfrieren des Plasmas ihre Aktivität zum Teil verlieren und so auch ihr die Thrombinzeit beeinflussender antikoagulatorischer Effekt verringert wird.

Tab. 5: Prüfung des SCT nach Lagerung der Proben bei verschiedenen Temperaturen

	ungekühlt	gefroren	gekühlt	frisch
Pferd gesund	4	8	4	4
Pferd Kolik	32	12	32	32
Hund gesund	3	3	16	16
Katze gesund	8	8	12	12
Hund gesund	12	8	16	16
Hund gesund	6	4	12	16
Hund gesund	2	2	4	8
Katze gesund	8	8	12	16
Katze gesund	8	6	12	12
Pferd COPD	16	16	16	16

Auch hier wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet, da nur gezeigt werden sollte, wie sich die Werte für den SCT durch die unterschiedliche Vorbehandlung verändern. Wie auch bei der Untersuchung des Plasmas zeigt sich, daß vor allem das Einfrieren die Testergebnisse stark beeinflussen kann. Die Proben sollten in jedem Falle möglichst schnell nach der Entnahme untersucht werden.

2.1.2. Haltbarkeit des Staphylokokken-Reagenz

Da es sich bei dem Staphylokokken-Reagenz für den SCT-Test um eine sehr empfindliche Suspension handelt, wurde geprüft, wie lange eine Aufbewahrung nach Resuspendierung mit Aqua bidest möglich war, ohne daß die Agglutinationsreaktion beeinflußt wurde.
Wurde das Reagenz bei -20 °Celsius eingefroren, so verlor es vollständig seine Reaktivität, d.h. eine Agglutination konnte nicht oder nur undeutlich festgestellt werden. Bei einer Aufbewahrung des Reagenz über mehr als 24 Stunden bei zwei bis acht °Celsius war bei der Durchführung des Tests die Agglutinationsreaktion nicht mehr erkennbar. Die Agglutinationsreaktion war am deutlichsten zu sehen, wenn das Reagenz unmittelbar nach der Resuspendierung verwendet wurde.

2.1.3. Veränderung des Gerinnungsstatus gesunder Tiere über einen längeren Zeitraum

Zu diesem Zweck wurden gesunde Tiere nach mehreren Wochen bzw. Monaten erneut untersucht. Die Ergebnisse zeigt Tab. 6.
Sie zeigen, daß der Gerinnugsstatus gesunder Tiere zwar innerhalb enger Grenzen schwanken kann, größere Veränderungen über einen längeren Zeitraum jedoch nicht zu erwarten sind. Voraussetzung dafür ist natürlich, daß sich der Gesundheitszustand ebenfalls nicht verändert hat.

Tab. 6: Untersuchungen über die Veränderung des Gerinnungsstatus gesunder Tiere über einen längeren Zeitraum

	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.
Hund, 7 Jh., m.						
4.10.1982	8	++	neg	13,2	12,5	250
9. 5.1983	8	+	neg	13,7	12,1	-
Hund, 7 Jh., m.						
7.10.1982	4	neg	neg	12,1	12,0	313
29.11.1982	16	+	1o	13,0	12,9	-
26. 7.1983	16	neg	neg	13,2	13,2	450
Hund, 5 Jh., w.						
14.10.1982	4	+	neg	12,3	-	-
29.11.1982	16	neg	neg	13,0	13,5	234
9. 5.1983	8	neg	neg	13,8	13,3	250
Hund, 2 Jh., m.						
19.11.1982	8	+	neg	10,2	10,0	358
26. 7.1983	16	+	neg	12,3	12,3	305
Katze, 4 Jh., w.						
30.11.1982	16	+	neg	12,0	11,7	-
26. 7.1983	16	neg	neg	11,5	12,4	309
Katze, 2 Jh., m.						
15. 4.1983	12	neg	neg	9,3	10,0	290
26. 7.1983	8	neg	neg	10,1	10,0	225
Pferd, 5 Jh., mk.						
30. 9.1982	16	neg	neg	21,6	21,3	-
13. 1.1983	8	neg	neg	19,7	19,0	300
Pferd, 7 Jh., mk.						
30. 9.1982	8	neg	neg	17,6	21,2	-
13. 1.1983	12	+	10	20,3	21,0	185

2.2. Ermittlung der Referenzwerte

Dazu wurde das Blut von gesunden Tieren oder von Tieren, bei denen ein ungestörtes Gerinnungssystem vorausgesetzt werden konnte, untersucht (siehe hierzu auch Kapitel Tiermaterial). Die Tiere waren beiderlei Geschlechts bzw. kastriert und unterschiedlichen Alters. Bei der routinemäßigen Untersuchung im Kliniklabor waren keine Veränderungen festgestellt worden, die Tiere konnten als gesund betrachtet werden. Die verwendeten Formeln sind dem Kapitel Statistik zu entnehmen.

Tab. 7: Testergebnisse bei gesunden Tieren

	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.	Äth.
Hund							
$\bar{x}$	12,1	0,5	0,5	11,7	11,6	347	-
n	42	36	36	34	31	24	-
s	6,2	0,6	0,2	1,5	1,7	165	-
Min.-Max.	2,0-32,0	0-2,0	0-1,0	9,2-15,0	8,5-15,0	144-999	-
Katze							
$\bar{x}$	11,7	0,3	0,1	12,1	12,7	255	1
n	28	19	19	24	24	18	6
s	8,0	0,4	0,4	2,2	3,1	46	0
Min.-Max.	2,0-23,0	0-1	0-1,0	9,3-18,5	9,3-21,5	164-340	-
Pferd							
$\bar{x}$	10,4	0,7	0,4	19,0	18,5	400	1
n	33	27	25	33	31	26	18
s	5,6	0,6	0,5	2,3	2,8	180	0
Min.-Max.	2,0-32,0	0-2,0	0-1,0	13,0-25,0	10,8-23,5	150-800	-

Um eine statistische Auswertung der Ergebnisse des FM-Tests, des Latex-Tests und des Äthanol-Tests zu ermöglichen, wurden für die einzelnen Ergebnisse folgende Symbole verwendet:

FM + : 1 Latex 10 µg/ml : 1 Äthanol positiv: 2
FM ++ : 2 40 µg/ml : 2 Äthanol negativ: 1
FM +++ : 3

Diese Symbolik gilt auch für alle weiteren Tabellen über die statistische Auswertung der Tests.

Tab. 8: Korrelation nach Pearson zwischen den Tests bei gesunden Hunden

	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.
SCT		0,451	0,1008	0,2908	0,1914	0,2535
p		0,402	0,285	0,66	0,165	0,134
FM	0,0451		0,1495	0,03422	0,2121	-0,1054
p	0,402		0,203	0,044*	0,160	0,344
Latex	0,1008	0,1495		-0,0269	0,0725	-0,3574
p	0,285	0,203		0,4949	0,374	0,080
Thr.z.	0,2908	0,3422	-0,2690		0,6783	-0,9644
p	0,056	0,044*	0,449		0,001*	0,391
Rept.z.	0,1914	0,2121	0,0725	0,6783		-0,4556
p	0,165	0,160	0,374	0,001*		0,029*
Fibr.	0,2535	-0,1054	-0,3574	-0,0644	-0,4556	
p	0,134	0,344	0,080	0,391	0,029*	

Zeichen: p Wahrscheinlichkeit

* signifikant, d.h. $p \leq 0,05$

Tab. 9: Korrelation nach Pearson zwischen den Tests bei gesunden Katzen

	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.
SCT		-0,3108	0,2603	0,5158	0,5461	-0,1555
p		0,098	0,141	0,005*	0,003*	0,269
FM	-0,3108		0,3785	0,1486	0,1265	-0,6221
p	0,098		0,067	0,285	0,320	0,20
Latex	0,2603	0,3785		0,1486	0,1265	-0,6221
p	0,141	0,067		0,081	0,034*	0,057
Thr.z.	0,5158	0,1486	0,3545		0,9225	-0,3525
p	0,005*	0,285	0,081		0,001*	0,076
Rept.z.	0,5461	0,1265	0,4520	0,9225		-0,2779
p	0,003*	0,320	0,034*	0,001*		0,140
Fibr.	-0,1555	-0,6221	-0,4795	-0,3525	-0,2779	
p	0,269	0,020*	0,057	0,076	0,140	

Zeichen: p Wahrscheinlichkeit

* signifikant, d.h. $p \leq 0,05$

Tab. 10: Korrelation nach Pearson zwischen den Tests bei gesunden Pferden

	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.
SCT		0,0099	0,1076	0,2483	0,3127	0,4394
p		0,481	0,308	0,085	0,046*	0,012*
FM	0,0099		0,5889	-0,1978	0,2238	-0.3502
p	0,481		0,002*	0,166	0,141	0,060
Latex	0,1076	0,5889		-0,1510	-0,0643	0.0543
p	0,085	0,166		0,385	0,412	
Thr.z.	0,2483	-0,1978	-0,1510		-0,0025	0,2991
p	0,085	0,166	0,241		0,495	0,069
Rept.z.	0,3127	0,2238	-0,0643	-0,0025		-0,1790
p	0,046*	0,141	0,385	0,495		0,196
Fibr.	0,4394	-0,3502	0,0543	0,2991	-0,1791	
p	0,012*	0,060	0,412	0,069	0,196	

Zeichen: p Wahrscheinlichkeit

* signifikant, d.h. $p \leq 0,05$

2.3. Ergebnisse bei kranken Tieren

In den folgenden Tabellen und Zeichnungen sollen die Untersuchungsergebnisse bei kranken Tieren dargestellt werden.
Spontan erkrankte Tiere sollten mit den zu prüfenden Tests auf das Vorhandensein von FSP untersucht werden.
Es sollte festgestellt werden, bei welchen Krankheiten mit einer Erhöhung des FSP-Spiegels im Blut gerechnet werden muß, um dann entsprechende therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können. Für die Berechnungen wurden nur die Ergebnisse bei Tieren berücksichtigt, die noch keine Therapie erhalten hatten.
Wie bereits bei gesunden Tieren sollen mögliche Zusammenhänge zwischen den einzelnen Tests auch bei erkrankten Tieren mit Hilfe der Korrelation nach Pearson verdeutlicht werden. Als signifikant werden hier Ergebnisse betrachtet, bei denen eine Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % vorliegt. Diese Korrelationen werden anhand von Punktwolken-Zeichnungen anschaulich gemacht.
Bei einigen der erkrankten Tiere wurden im Verlauf der Krankheit mehrere Untersuchungen durchgeführt. Einige ausgewählte Beispiele solcher Verlaufsuntersuchungen werden in Tabellen und Abbildungen dargestellt.
Die Meßeinheiten bei den einzelnen Tests sind wie folgt:

SCT	µg Fibrinogen Äquivalent/ml
Thrombinzeit	Sekunden
Reptilasezeit	Sekunden
Latex-Test	µg/ml
Fibrinogen	mg/dl

Tab. 11: Mittelwerte, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerte der Tests bei erkrankten Hunden

Diagnose		SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.	Äth.
fieberhafte Erkrankungen unbekannter Genese	$\bar{x}$	35	1	0	12,6	14,6	320	-
	n	6	7	5	3	2	2	-
	s	-	-	-	-	-	-	-
	Min.-Max.	24-48	0-3	0	12,0-13,5	13,0-16,3	300-340	-
infektiöse Erkrankungen der Atemwege	$\bar{x}$	35	1	0	13,2	13,1	518	-
	n	7	7	7	7	7	6	-
	s	25	1,0	0,7	2,1	1,1	244	-
	Min.-Max.	24-48	0-3	0-2	11,3-17,4	11,7-15,0	360-999	-
infektiöse Erkrankungen der Harnwege	$\bar{x}$	28	1,0	0,3	14,4	14,2	185	-
	n	4	3	3	3	3	3	-
	s	24	-	-	-	-	-	-
	Min.-Max.	8-64	0-3	0-1	10,6-19,2	11,9-16,1	162-208	-
Staupe	$\bar{x}$	23	0,9	0	12,3	12,1	440	-
	n	10	7	9	9	9	9	-
	s	18	0,7	-	1,9	0,9	255	-
	Min.-Max.	32-128	0-2	0	9,7 -15,7	9,5 -15,9	134-999	-
Peritonitis	$\bar{x}$	69	1	0,7	13,5	14,5	495	-
	n	3	2	3	3	3	2	-
	s	-	-	-	-	-	-	-
	Min.-Max.	32-128	0-1	0-1	12,5-15,1	13,0-16,2	485-510	-
Nocardiose	$\bar{x}$	104	1,5	2	14,9	16,4	79	-
	n	3	2	2	3	3	1	-
	s	-	-	-	-	-	-	-
	Min.-Max.	64.152	1-2	2	14,1-15,6	15,9-17,3	79	-

Tab. 11 (Fortsetzung): Mittelwerte, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerte der Tests bei erkrankten Hunden

Diagnose		SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.	Äth.
	$\bar{x}$	35	1,6	0,7	13,4	13,0	105	
Parvovirose	n	17	17	16	14	14	10	
	s	30	0,9	0,8	2,1	1,7	176	
	Min.Max.	8-128	0-2	0-2	9,7-17,4	9,5-16,1	130-650	
	$\bar{x}$	42	1,8	0,7	13,5	14,5	425	2
Leukose	n	12	8	4	11	9	10	2
	s	18	0,9	0,9	2,1	2,9	356	-
	Min.-Max.	16-64	0-3	0-1	9,1-14,7	9,5-14,5	227-999	-
	$\bar{x}$	22	1,1	0,1	11,9	12,5	434	1
eosino-	n	10	9	8	11	10	9	2
phile	s	13	1,1	0,3	0,2	1,9	224	-
Enteritis	Min.-Max.	8-48	0-3	0-1	9,1-14,7	9,5-14,5	227-999	-
	$\bar{x}$	42	1,0	1	15,8	14,1	550	-
infektiöse	n	4	4	4	2	3	1	-
Enteritis	s	27	1,1	0,8	-	-	-	-
	Min.-Max.	12-256	0-3	0-2	14,2-17,4	11,9-18,3	-	-
	$\bar{x}$	49	1,6	0,9	14,2	14,3	407	1,8
Hepatopathie	n	35	31	14	34	32	27	5
	s	45	0,9	0,7	4,4	4,2	229	0,4
	Min.-Max.	12-256	0-3	0-2	9,0-34,5	9,2-33,6	79-999	1-2
	$\bar{x}$	77	1,5	0,5	14,5	14,4	750	2
Nephro-	n	7	4	4	7	7	6	1
pathie	s	22	0,4	0,5	2,2	2,1	273	-
	Min.-Max.	32-256	0-3	0-1	11,2-17,9	11,3-17,9	235-999	-

Tab. 11 (Fortsetzung): Mittelwerte, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerte der Tests bei erkrankten Hunden

Diagnose		SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.	Äth.
Leishmaniose	$\bar{x}$	33	0,2	0,2	15,4	13,5	408	-
	n	8	6	4	8	8	8	-
	s	22	1,2	0,5	0,8	2,5	282	-
	Min.-Max.	6-64	0-1	1-2	12,4-16,3	11,7-18,9	50-830	
Endotoxinschock	$\bar{x}$	32	1	0	16,4	14,2	-	-
	n	1	1	1	1	1	-	-
	s	-	-	-	-	-	-	-
	Min-Max.	-	-	-	-	-	-	-
Leptospirose	$\bar{x}$	48	2	2	17,9	19,8	105	-
	n	1	1	1	1	1	1	-
	s	-	-	-	-	-	-	-
	Min.-Max.	-	-	-	-	-	-	-

Tab.12: Mittelwerte, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerte der Tests bei erkrankten Katzen

Diagnose		SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.
fieberhafte Erkrankungen unbekannter Genese	$\bar{x}$	24	0,5	0	17,9	13,7	400
	n	2	2	1	2	2	2
	s	-	-	-	-	-	-
	Min.-Max.	24	0-1	-	17,2-18,6	13,4-14,1	380-428
infektiöse Erkrankungen der Atemwege	$\bar{x}$	24	0,6	0	16,6	17,4	510
	n	4	3	1	3	2	3
	s	11	-	-	-	-	-
	Min.-Max.	8-32	0-2	-	14,1-20,9	14,5-20,4	255-800
feline infektiöse Peritonitis	$\bar{x}$	48	0,5	0,5	19,0	17,3	549
	n	5	2	2	5	5	3
	s	44	-	-	5,6	3,8	-
	Min.-Max.	24-128	0-1	0-1	12,0-25,2	13,0-22,3	550-999
Leukose	$\bar{x}$	68	1,4	0,7	16,3	15,1	370
	n	10	8	4	10	10	7
	s	59	0,9	0,5	1,6	1,6	292
	Min.-Max.	16-192	0-3	0-1	14,1-18,5	12,2-17,5	123-999
Hepatopathie	$\bar{x}$	120	1	0,5	16,8	14,8	316
	n	5	4	4	5	5	4
	s	65	1,4	0,4	0,1	3,7	120
	Min.-Max.	48-192	1-2	0-1	16,7-17,3	12,2-17,5	240-325
Panleukopenie	$\bar{x}$	46	1,5	0,4	16,6	15,5	225
	n	7	4	5	7	7	6
	s	38	0,5	0,5	2,9	2,2	9
	Min.-Max.	16-128	0-2	0-1	12,7-21,2	13,0-18,9	206-240

Tab. 13: Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimal- und Maximalwerte der Tests bei erkrankten Pferden

Diagnose		SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.	Äth.
fieberhafte Erkrankungen unbekannter Genese	$\bar{x}$	13	1	0,3	22,1	16,9	470	1,3
	n	5	3	3	5	5	5	5
	s	11	-	-	3,3	4,0	152	0,5
	Min.-Max.	3-32	0-2	0-1	18,0-26,1	10,8-21,3	340-700	1-2
infektiöse Erkrankungen der Atemwege	$\bar{x}$	10	0,6	0,3	19,8	20,5	430	1
	n	4	5	4	5	5	5	3
	s	7	0,5	0,5	1,8	1,0	17	-
	Min.-Max.	3-16	0-1	0-1	18,1-23,0	19,2-22,0	420-450	-
Hepatopathie	$\bar{x}$	16	1,5	0,6	21,5	20,9	541	1,6
	n	18	18	16	17	17	18	11
	s	12	0,9	0,6	3,4	3,1	264	0,5
	Min.-Max.	4-48	0-3	0-1	15,4-30,8	15,3-26,2	255-999	1-2
Kolik mit perakuter Symptomatik	$\bar{x}$	32	0,5	0,5	24,1	23,0	580	1,5
	n	5	5	5	5	5	5	4
	s	16	0,5	0,5	5,2	3,8		
	Min.Max.	16-48	0-1	0-1	19,1-30,4	19,0-27,0	212-999	1-2
rezidivierende,ev. vorbehandelte Kolik	$\bar{x}$	30	2,5	1,0	22,7	23,7	375	2,0
	n	3	3	3	3	3	3	2
	s	-	-	-	-	-	-	-
	Min.-Max.	12-64	2-3	1	20,5-27,5	21,3-27,5	265-590	1-2
seit Tagen bestehende,ev. behandelte Kolik	$\bar{x}$	17	1,6	0,5	21,7	20,7	383	1,2
	n	11	8	8	10	10	10	5
	s	13	1,0	0,5	3,3	4,3	188	0,2
	Min.-Max.	4-48	0-3	0-3	16,4-27,0	15,9-28,7	200-700	1-2
infektiöse Erkrankungen der Harnwege	$\bar{x}$	3	0,3	3	22,8	17,1	307	2
	n	3	3	3	3	3	3	1
	s	-	-	-	-	-	-	-
	Min.-Max.	3	0-1	3	21,7-25,0	10,8-20,3	290-341	-

Tab. 14: Mittelwerte der Tests bei erkrankten Hunden, bei denen nicht unbedingt eine Erhöhung der Werte zu erwarten war, im Zusammenhang zu Befunden und Therapie

Diagnose	n	Befunde	Therapie	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.
Allergie	3	Eosinophilie	Glucocorticoide	7,3	0,3	0	12,7	13,0	370
Epilepsie	2	epileptiforme Anfälle	Phenobarbital	16	0	0	13,5	11,4	212
infektiöse Enteritis	4	Diarrhoe, Leukopenie	Diät, Carbo medicinalis, Antibiose, Elektrolytinfusion	42	1	1	15,8	14,1	120
Enteritis unklarer Genese	4	haemorrhagische Diarrhoe, Leukozytose	Antibiose, Diät, Carbo medicinalis, Elektrolytinfusion	24	1	0,5	12,1	11,8	515
Morbus Cushing	4	Serumcortisol erhöht	Mitotane	18	0,2	0,2	10,1	10,5	325
Morbus Addison	4	Serumcortisol erniedrigt	Fludrocortison	34	1	0,5	16,4	17,6	385
Diabetes mellitus	3	Blutglucose erhöht	Insulin	8	0	1	10,5	10,0	265
Diabetes insipidus	1	Hypostenurie, Konzentrationsinsuffizienz	Elektrolyt- und Glucoseinfusion	16	0	0	10,6	11,9	208
Vergiftung (Cumarin, Diazepam, Metaldehyd)	6	unterschiedliche Symptomatik	Glucocorticoide, Elektrolytinfusion, Diät	25	1	1	12,8	13,0	134

Tab. 14 (Fortsetzung): Mittelwerte der Tests bei erkrankten Hunden, bei denen nicht unbedingt eine Erhöhung der Werte zu erwarten war, im Zusammenhang zu Befunden und Therapie

Diagnose	n	Befunde	Therapie	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.
Babesiose	1	Leukozytose, erhöhte Leberwerte, Parasitennachweis im Blut	-	48	1	1	17,0	14,3	-
Pyodermie	1	Leukozytose, Hautveränderung	lokal, Antibiose	6	0	0	11,0	11,0	420
Hämophilie	1	Blutungen, Faktor VIII-Mangel	-	16	-	0	11,7	11,7	158
Thrombozytopenie	1	Thrombozytopenie	Azathioprin, Glucocorticoide	6	1	0	11,7	12,0	450
Autoimmune hämolytische Anämie	1	Anämie, Ikterus	Bluttransfusion, Eisen, Glucocorticoide	-	-	-	11,1	11,1	500

Tab. 15: Mittelwerte der Tests bei erkrankten Katzen, bei denen nicht unbedingt eine Erhöhung der Werte zu erwarten war, im Zusammenhang zu Befunden und Therapie

Diagnose	n	Befunde	Therapie	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.
Diabetes mellitus	2	Blutglucose erhöht	Insulin	8	1	0	10,0	9,3	-
autoimmune hämolytische Anämie	1	Anämie	Glucocorticoide	24	1	0	13,8	14,0	140
Hämobartonellose	1	Anämie, Erregernachweis im Blut	-	48	1	1	32,0	30.4	-

Tab. 16: Mittelwerte der Tests bei erkrankten Pferden, bei denen nicht unbedingt eine Erhöhung der Werte zu erwarten war, im Zusammenhang zu Befunden und Therapie

Diagnose	n	Befunde	Therapie	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.	Äth.
Dictyocaulose	6	Parasitennachweis im Kot, Eosinophilie, erhöhte Leberwerte	Citarin, Elektrolytinfusion	6,4	1	0,3	20,0	23,8	407	2
Tetanus (Endstadium)	1	generalisierte Muskelkrämpfe	-	32	0	0	28,6	-	-	-
Myopathie	1	Eosinophilie, Leukozytose, erhöhte Creatinkinase, Muskeldegeneration	Elektrolytinfusion, Antibiose	12	0	1	18,0	19,5	470	-
infektiöse Enteritis	1	Bakteriennachweis im Kot, Leukozytose, Acidose, Ikterus	Antibiose, Elektrolytinfusion, Carbo medicinalis	64	1	1	27,6	27,7	250	2
Autoimmune hämolytische Anämie	1	Anämie, Ikterus, erhöhter Hämatokrit	Glucocorticoide, Elektrolytinfusion; Milzexstirpation	23	0,5	0,5	24,4	26,0	415	1
Volvolus (postoperativ)	1	Anämie, Azidose	Elektrolytinfusion, Kreislaufstützung	128	3	2	30,7	33,1	121	2
Podotrochlose	1	Lahmheit	Heparin	16	2	1	-	-	-	-
chronische obstruktive Lungenerkrankung	8	Leistungsabfall, Husten, verminderter O_2-Partialdruck	Natriumchloridmasseninfusion, Inhalation	6	0	0	15,6	17,0	347	1

Tab. 17: Korrelation nach Pearson zwischen den Gerinnungstest und Dauer der Krankheit bzw. des Klinikaufenthalts und dem Alter der Tiere mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 %

	Korrel.	Wahrsch.	Zahl d. Unters.
Hund			
SCT/Dauer d. Krankh.	-0,25	0,1	282
SCT/Anzahl d. Tage in d. Klinik	-0,19	0,1	301
FM/Dauer d. Krankh.	-0,15	0,9	218
FM/Anzahl d. Tage in d. Klinik	-0,23	0,1	254
Latex/Dauer d. Krankh.	-0,14	2,2	197
Katze			
SCT/Alter	0,28	0,5	81
FM/Alter	-0,31	1,6	46
Latex/Alter	0,4	0,1	39
Latex/Anzahl d. Tage in Klinik	-0,41	0,14	38
Pferd			
SCT/Dauer d. Krankh.	-0,18	2,6	107
FM/Alter	0,3	0,1	91
FM/Anzahl d. Tage in d. Klinik	-0,22	1,5	95
Latex/Alter	0,16	5,0	91
Latex/Dauer d. Krankh.	-0,22	1,9	88
Latex/Anzahl d. Tage i. Klinik	-0,01	4	96
Thr.z./Anzahl d. Tage i.Klinik	0,17	3,3	11
Rept.z./Anzahl d. Tage i. Klinik	0,29	0,3	84
Fibr./Anzahl d. Tage i. Klinik	-0,2	1,7	113
Fibr./Alter	0,25	0,4	113
Fibr./Dauer d. Krankh.	-0,19	2,4	107

Tab. 18: Korrelationen zwischen den Tests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit gleich oder unter 5 % bei verschiedenen Erkrankungen des Hundes

	Korrel.	Wahrsch.	Zahl d. Unters.
Staupe			
SCT/FM	0,87	0,1	9
Rept.z./Thr.z.	0,59	4,4	9
Infektiöse Erkrankungen der Atemwege			
SCT/Thr.z.	0,81	1,2	7
SCT/Rept.z.	0,90	0,3	7
SCT/Latex	0,76	2,3	7
Thr.z./Rept.z.	0,92	0,2	7
Parvovirose			
SCT/FM	0,59	0,7	15
SCT/Thr.z.	0,70	0,6	15
SCT/Rept.z.	0,81	0,1	12
FM/Latex	0,69	0,1	16
FM/Thr.z.	0,48	4,5	13
Latex/Thr.z.	0,46	5,0	13
Thr.z./Rept.z.	0,86	0,1	15
SCT/Latex	0,80	0,6	16
Leukose			
SCT/FM	0,62	4,9	8
SCT/Thr.z.	0,64	1,7	11
Latex/Rept.z.	0,92	3,7	4
Thr.z./Rept.z.	0,90	0,1	9
Thr.z./Fibr.	-0,66	1,9	10
Rept.z./Fibr.	-0,84	0,4	8
SCT/Rept.z.	0,72	1,4	9
SCT/Fibr.	-0,83	0,1	11

Tab. 18 (Fortsetzung): Korrelationen zwischen den Tests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit gleich oder unter 5 % bei verschiedenen Erkrankungen des Hundes

	Korrel.	Wahrsch.	Zahl d. Unters.
eosinophile Enteritis			
Latex/FM	0,67	4,8	7
Thr.z./Rept.z.	0,88	0,1	10
Rept.z./Fibr.	-0,64	0,4	8
Hepatopathie			
SCT/FM	0,45	0,6	30
SCT/Latex	0,58	0,3	21
FM/Latex	0,37	5,0	20
Latex/Thr.z.	0,66	0,1	21
Latex/Rept.z.	0,64	0,1	20
Nephropathie			
Rept.z./Thr.z.	0,82	1,1	7
Leishmaniose			
SCT/Latex	0,96	1,7	4
Thr.z./Rept.z	0,73	2,0	8
Rept.z./Fibr.	-0,65	4,0	8
SCT/FM	0,74	4,6	6
metastasierende Karzinome			
Thr.z./Rep.z.	0,67	4,9	7
SCT/Thr.z.	0,60	5,0	7

Tab. 19: Korrelationen zwischen den Tests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit gleich oder unter 5 % bei verschiedenen Erkrankungen der Katze

	Korrel.	Wahrsch.	Zahl d. Unters.
Feline infektiöse Peritonitis			
SCT/Latex	0,90	0,1	4
SCT/Rept.z.	0,76	5,0	5
FM/Rept.z.	0,90	5,0	4
Thr.z./Rept.z.	0,96	0,4	5
Rept.z./Fibr.	-0,99	3,8	4
SCT/Fibr.	1,0	0,1	4
Leukose			
SCT/FM	0,72	2,1	8
Latex/Thr.z.	0,97	1,0	4
Latex/Fibr.	1,0	0,1	3
Panleukopenie			
SCT/Thr.z.	0,79	2,9	6
Rept.z./Thr.z.	-0,99	3,7	3
SCT/Rept.z.	0,88	1,0	6

Tab. 20: Korrelationen zwischen den Tests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit gleich oder unter 5 % bei verschiedenen Erkrankungen des Pferdes

	Korrel.	Wahrsch.	Zahl d. Unters.
Fieberhafte Infektionskrankheiten unbekannter Genese			
SCT/Rept.z.	0,80	5,0	5
FM/Latex	1,0	0,1	4
Thr.z./Rept.z	0,84	3,4	6
Hepatopathie			
SCT/FM	0,43	4,1	17
SCT/Latex	0,66	0,3	16
SCT/Thr.z.	0,62	0,5	16
SCT/Fibr.	-0,48	5,0	16
FM/Latex	0,74	0,1	16
Latex/Fibr.	0,73	0,1	17
Fibr./FM	0,53	1,4	15
Thr.z./Rept.z.	0,85	0,1	17
Perakute Kolik			
SCT/FM	0,84	1,4	5
SCT/Latex	0,54	2,4	5
SCT/Thr.z.	0,87	3,5	7
Thr.z./Rept.z.	0,98	1,0	7
Rezidivierende, eventuell vorbehandelte Kolik			
Thr.z./SCT	0,99	0,9	4
Thr.z./Rept.z.	0,98	1,2	4
Thr.z./Fibr.	-0,54	3,5	4
Rept.z./Fibr.	-0,67	2,5	4

Tab.20 (Fortsetzung): Korrelationen zwischen den Tests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit gleich oder unter 5 % bei verschiedenen Erkrankungen des Pferdes

	Korrel.	Wahrsch.	Zahl d. Unters.
seit Tagen bestehende, eventuell vorbehandelte Kolik			
SCT/Latex	0,79	0,9	8
SCT/Thr.z.	0,72	0,9	10
SCT/Rept.z.	0,87	1,1	6
SCT/Fibr.	0,69	1,2	10
FM/Latex	0,74	2,7	7
Latex/Thr.z.	0,85	0,8	7
Latex/Rept.z.	0,99	3,0	5
Thr.z./Rept.z.	0,86	1,3	6
Äth./SCT	0,92	3,7	4
Äth./Fibr.	0,93	3,6	4
Äth./Thr.z.	0,81	3,9	4

Tab. 21: Verlaufsuntersuchungen in Fällen, bei denen die Eingangsuntersuchung eine starke Erhöhung der Testergebnisse aufwies; Hund

Rasse, Alter, Gesch.	Diagnose	Tag Nr.	Befunde	Therapie	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.	Äth.
1. Wachtel 10 1/2Jh. m.	Hepato-pathie	2	Ikterus, Leukozytose, Leberwerte erhöht	Elektrolytinfusion, Antibiose, Clanobutin	64	+++	10	15,0	14,1	-	pos.
"	"	5	"	"	24	++	neg	13,9	15,4	-	-
"	"	9	stark erhöhte Leberwerte	"	32	+	10	13,6	14,8	-	-
2. Collie-Mix 3 Jh., m.	Parvovirose	1	Hämokonzentration, blutiger Kot	Carbo medicinalis, Elektrolytinfusion	64	++	40	14,6	16,1	251	-
"	"	3	Besserung des Allgemeinbefindens	"	16	+	neg	14,1	15,7	210	-
"	"	6	Normalisierung des Blutstatus	"	16	+	neg	11,8	11,5	130	-
3. Bullterrier 3 Jh., m.	Hepato-pathie	2	Leukozytose, erhöhte Leberwerte; PTT, Quick leicht erhöht	Antibiose, Elektrolytinfusion, Clanobutin	64	++	40	17,7	16,0	-	-
"	"	11	Normalisierung des Blutstatus und des Allgemeinbefindens	"	16	neg	10	16,5	15,2	370	-

Tab. 21: (Fortsetzung): Verlaufsuntersuchungen in Fällen, bei denen die Eingangsuntersuchung eine starke Erhöhung der Testergebnisse aufwies; Hund

	Rasse, Alter, Gesch.	Diagnose	Tag Nr.	Befunde	Therapie	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.	Äth.
4.	Deutscher Schäferhund 4 Jh., m.	Nocardiose	1	Leukozytose, Petechien, herabgesetztes Allgemeinbefinden	Antibiose, Elektrolytinfusion	96	++	40	15,7	15,9	-	-
	"	"	3	Besserung des Blutstatus und Allgemeinbefindens	"	152	+	40	15,2	17,3	-	-
	"	"	7	Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Leukozytose, Petechien	"	64	+	10	14,1	16,0	495	-
5.	Schäferhund-Mix 1 Jh., m.	Hämangioendotheliom	1	stark herabgesetztes Allgemeinbefinden, Petechien, Kreislaufinsuffizienz	Elektrolyt-, Glucoseinfusion, Glucocorticoide, Aprotinin	128	++	40	16,8	17,0	420	-
	"	"	2	diffuse Blutungen, leicht gebessertes Allgemeinbefinden	"	32	10	12,3	12,8	365	-	

Tab. 21 (Fortsetzung): Verlaufsuntersuchungen in Fällen, bei denen die Eingangsuntersuchung eine starke Erhöhung der Testergebnisse aufwies; Hund

	Rasse, Alter, Gesch.	Diagnose	Tag. Nr.	Befunde	Therapie	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.	Äth.
6.	Terrier-Mix 7 Jh., m.	Hepatothie, Pankreatitis	2	Leukozytose, erhöhte Leber- und α-Amylasewerte	Antibiose, Aprotinin, Diät	24	+	neg	11,0	12,0	400	-
	"	"	5	Normalisierung der Blutwerte	"	12	-	neg	9,9	12,4	212	-
7.	Afghane 2 Jh., m.	lymphatische Leukose	1	Anämie, Leukozytose, Linksverschiebung, Thrombozytopenie	Elektrolyt-, Glucoseinfusion, Antibiose, Glucocorticoide, Chlorambucil	64	+++	40	15,0	17,3	480	pos
	"	"	5	Anämie, leicht gebessertes Allgemeinbefinden, Leukozytose	"	32	-	-	12,7	12,5	710	neg
	"	"	8	Anämie, leicht gebessertes Allgemeinbefinden, Leukozytose	"	32	+	10	12,1	11,8	515	-
	"	"	11	gutes Allgemeinbefinden	"	16	neg	neg	10,7	11,0	-	-

Tab. 21 (Fortsetzung): Verlaufsuntersuchungen in Fällen, bei denen die Eingangsuntersuchung eine starke Erhöhung der Testergebnisse aufwies; Hund

Rasse, Alter, Gesch.	Diagnose	Tag Nr.	Befunde	Therapie	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.	Äth.
8. Dackel, 9 Jh., w.	Hepato-pathie	1	Ikterus, Leukozytose, stark herabgesetztes Allgemeinbefinden, erhöhte Leberwerte	Antibiose, Clanobutin, Elektrolyt-, Glucoseinfusion	32	+	-	15,7	12,0	410	-
"	"	5	erhöhte Leberwerte, Besserung des Allgemeinbefindens	"	24	+	neg	9,6	9,8	295	-
"	"	8	Normalisierung des Blutstatus und Allgemeinbefindens	"	24	+	neg	10,0	10,0	385	-

Tab. 22: Verlaufsuntersuchungen in Fällen, bei denen die Eingangsuntersuchung eine starke Erhöhung der Testergebnisse aufwies; Katze

Rasse, Alter, Gesch.	Diagnose	Tag Nr.	Befunde	Therapie	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr
1. Europäisch-Kurzhaar, m.	Panleukopenie	1	Leukopenie, Erbrechen, Diarrhoe, erhöhte Leberwerte, herabgesetztes Allgemeinbefinden	Antibiose, Elektrolytinfusion, Glucoseinfusion	64	++	10	21,1	18,9	606
"	"	8	Leukopenie, Besserung der Blutwerte	"	32	+	neg	15,5	17,0	425
"	"	10	Allgemeinbefinden stark herabgesetzt	"	128	-	-	21,5	23,4	-
2. Europäisch-Kurzhaar, m.	Feline infektiöse Peritonitis	1	Leukozytose, erhöhte Leberwerte, herabgesetztes Allgemeinbefinden	Elektrolytinfusion, Antibiose	128	-	-	25,3	22,3	-
"	"	2	Leukozytose, stark herabgesetztes Allgemeinbefinden	"	32	+	10	23,0	19,2	400
3. Europäisch-Kurzhaar, w. 3 Jh.	Panleukopenie	1	Erbrechen, Leukopenie, Apathie	Antibiose, Elektrolyt-, Glucoseinfusion	128	+++	40	24,3	25,5	100
"	"	2	Normalisierung des Blutstatus	"	32	+	10	18,9	17,0	320
"	"	6	Besserung des Befindens	"	16	neg	neg	12,4	11,3	300

Tab. 23: Verlaufsuntersuchungen in Fällen, bei denen die Eingangsuntersuchung eine starke Erhöhung der Testergebnisse aufwies; Pferd

Rasse, Alter, Gesch.	Diagnose	Tag Nr.	Befunde	Therapie	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.	Äth.
1. Warmblut 9 Jh., w.	rezidivierende Colonobstipation	1	Leukopenie, Azidose, Leberwerte erhöht, herabgesetztes Allgemeinbefinden	Elektrolytinfusion, Clanobutin, Metamizol Natrium	24	++	10	23,2	22,5	664	pos
"	"	5	Normalisierung des Blutstatus und Allgemeinbefindens	"	8	neg	neg	12,1	19,7	-	-
2. Warmblut 7 Jh., mk.	akute Colonobstipation	2	herabgesetztes Allgemeinbefinden, erhöhte Leberwerte, Azidose, Kreislaufinsuffizienz	Elektrolyt-, Glucoseinfusion, Metamizol Natrium	12	+++	10	20,8	21,3	270	pos
"	"	3	Jejunumruptur, stark herabgesetztes Allgemeinbefinden	-	64	++	40	27,0	28,9	100	pos

Tab. 23 (Fortsetzung): Verlaufsuntersuchungen in Fällen, bei denen die Eingangsuntersuchung eine starke Erhöhung der Tests aufwies; Pferd

	Rasse, Alter, Gesch.	Diagnose	Tag Nr.	Befunde	Therapie	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.	Äth.
3.	Vollblut, 5 Jh., mk.	Autoimmune hämolytische Anämie	3	Ikterus, Hämokonzentration, erhöhte Leberwerte	Aderlaß, Clanobutin, Elektrolytinfusion	4	neg	22,8	20,9	415	neg	
	"	"	12	herabgesetztes Allgemeinbefinden, Verschlechterung des Blutstatus	"	48	+	10	26,2	22,3	-	pos
	"	Zustand nach Milzexstirpation	14	stark herabgesetztes Allgemeinbefinden, Anämie, Azidose, erhöhte Leberwerte	-	128	+++	40	30,7	33,1	121	pos
4.	Warmblut 6 Jh., mk.	akute Colonobstipation	1	Azidose, Hämokonzentration, herabgesetztes Allgemeinbefinden	Magenabheberung, Metamizol Natrium, Elektrolytinfusion	64	++	40	31,0	33,0	111	pos
	"	"	2	Normalisierung des Blutstatus und Befindens	Elektrolyt-, Glucoseinfusion	24	+	10	24,9	23,3	248	-
	"	"	5	Normalisierung des Blutstatus und Befindens	"	16	neg	neg	19,8	21,0	345	-

Tab. 24: Krankheiten, bei denen starke Veränderungen der Tests gefunden wurden; Hund

Rasse, Alter, Gesch.	Diagnose	Tag Nr.	Befunde	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.	Äth.
Dobermann 6 Mo., m.	Parvovirose	1	Erbrechen, Diarrhoe, Hämokonzentration	64	++	40	15,9	15,8	125	pos
Deutscher Schäferhund 5 Jh., w.	lymphatische Leukose	1	Leukozytose, erhöhte Leberwerte, Anämie	128	+++	40	16,3	17,1	50	-
Collie 11 Jh., m.	Haemangioendo-theliom	1	Thromboz.penie, Leukozytose, erhöhte Leberwerte	128	++	-	17,8	19,8	168	-
Collie-Mix 8 Jh., m.	Seminom	1	-	128	++	40	15,3	18,9	235	-
Dackel 5 Jh., m.	Leptospirose	1	Leukozytose, Anämie, erhöhte Leberwerte, Thromboz.penie, Ikterus	128	++	40	17,9	19,8	87	-
Wachtel 5 Jh., m.	Babesiose (Hepatopathie, Nephropathie)	1	Leukozytose, Anämie, Urämie, erhöhte Leberwerte	64	++	40	17,0	16,9	700	-

Tab. 25: Krankheiten, bei denen starke Veränderungen der Tests gefunden wurden; Katze

Rasse, Alter, Gesch.	Diagnose	Tag Nr.	Befunde	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.
Europäisch-Kurzhaar, 3 Jh., w.	Leukose	1	Elisa pos., Ikterus, erhöhte Leberwerte	48	+	-	16,5	13,7	123
Europäisch-Kurzhaar, 7 Jh., w.	Leukose, Hepatopathie	1	Elisa pos., erhöhte Leberwerte	48	neg	10	16,7	12,2	325
Europäisch-Kurzhaar, 5 Jh., w.	Leukose, Kreislauf-insuffizienz	1	Elisa pos., Ikterus, Anämie	256	+++	40	16,9	17,5	120
Europäisch-Kurzhaar, 6 Jh., w.	Haemobarto-nellose	1	Anämie, Thromboz.-penie, Erregernach-im Blut	48	+	10	25,4	25,7	-
Europäisch-Kurzhaar, 8 Jh., m.	fieberhafte Erkrankung unklarer Genese	1	Diarrhoe, Petechien, Anämie, Urämie, Leuko-zytose, Thromboz.-penie	128	+++	40	17,1	16,9	500
Europäisch-Kurzhaar, 5 Jh., w.	Hepato- und Nephropathie unklarer Ge-nese, im Kreis-laufschock	1	Leukozytose, Ikterus,Urämie erhöhte Leber-werte	128	++	40	17,1	16,5	550

Tab. 26: Krankheiten, bei denen starke Veränderungen der Tests gefunden wurden; Pferd

Rasse, Alter, Gesch.	Diagnose	Tag Nr.	Befunde	SCT	FM	Latex	Thr.z.	Rept.z.	Fibr.	Äth.
Warmblut 7 Jh., mk.	Hepatopathie	1	Quick und PTT erhöht, Leberwerte erhöht	48	+	10	30,4	23,8	490	pos
Hannoveraner 15 Jh, mk.	Kreislauf-schock	1	Kreislaufinsuffizienz, Hämokonzentration, Azidose	124	++	-	32,0	30,9	270	-
Warmblut 6 Jh., mk.	rezidivieren-de Colonob-stipation	1	Azidose, Hämokonzen-tration, PTT und Quick verändert	24	neg	neg	22,9	21,8	400	neg
Warmblut 4 Jh., w.	perakute Colonobstipa-tion	1	Azidose, Hämokonzen-tration	128	+++	40	30,8	32,9	120	pos

In den nachfolgenden Zeichnungen sollen die Ergebnisse aus den Berechnungen der Korrelationen und den Verlaufsuntersuchungen veranschaulicht werden.
Dazu wurden die Werte des SCT-Tests mit der Thrombinzeit, des SCT-Tests mit dem Fibrinogengehalt und die Thrombinzeit mit der Reptilasezeit in Punktwolken-Zeichnungen verglichen. Die Zeichnungen wurden für die Krankheitsbilder angefertigt, bei denen die Testergebnisse Abweichungen von den Referenzbereichen aufwiesen und genügend Untersuchungen für eine sinnvolle graphische Darstellung vorhanden waren (Abb. 11 bis 64).
In den Abb. 65 bis 73 wurden die Ergebnisse des SCT-Tests, die Thrombinzeit und die Fibrinogenbestimmung auf Diagramme aufgetragen, die den zeitlichen Verlauf der Veränderungen der Testwerte darstellen. Die entsprechenden Werte sind den Tabellen 21 bis 23 zu entnehmen.

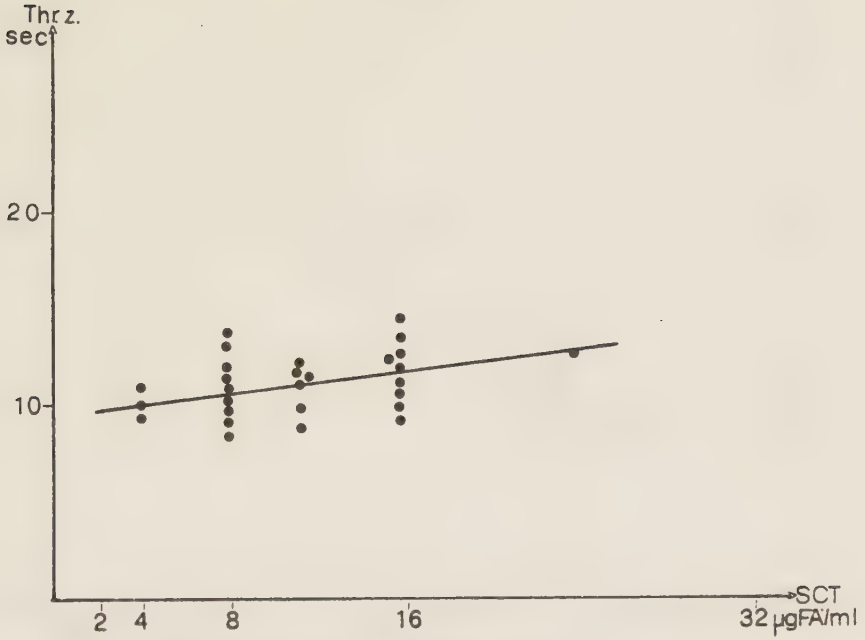

Abb. 11: Thrombinzeit/SCT bei gesunden Hunden

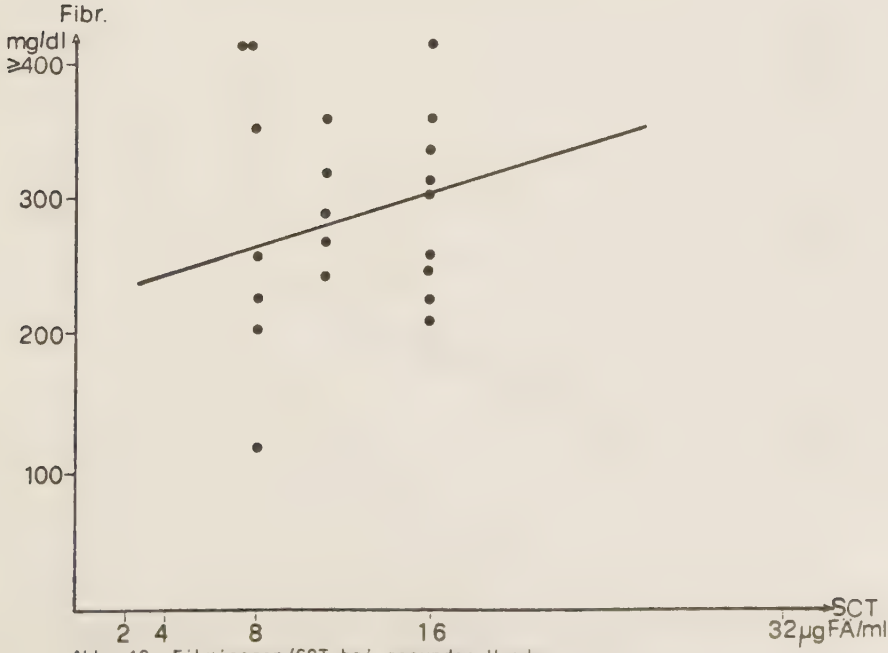

Abb. 12: Fibrinogen/SCT bei gesunden Hunden

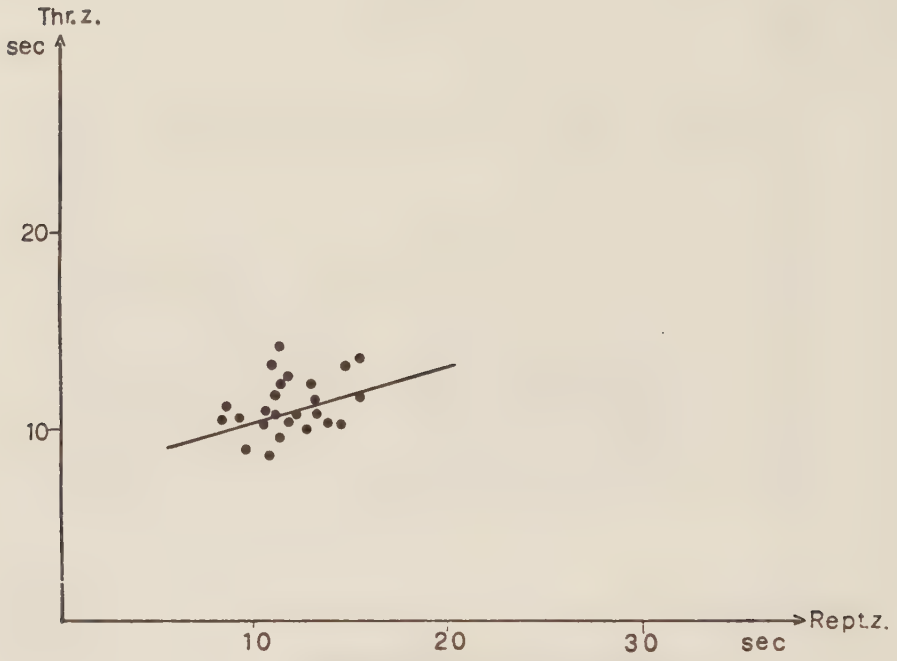

Abb. 13: Thrombinzeit/Reptilasezeit bei gesunden Hunden

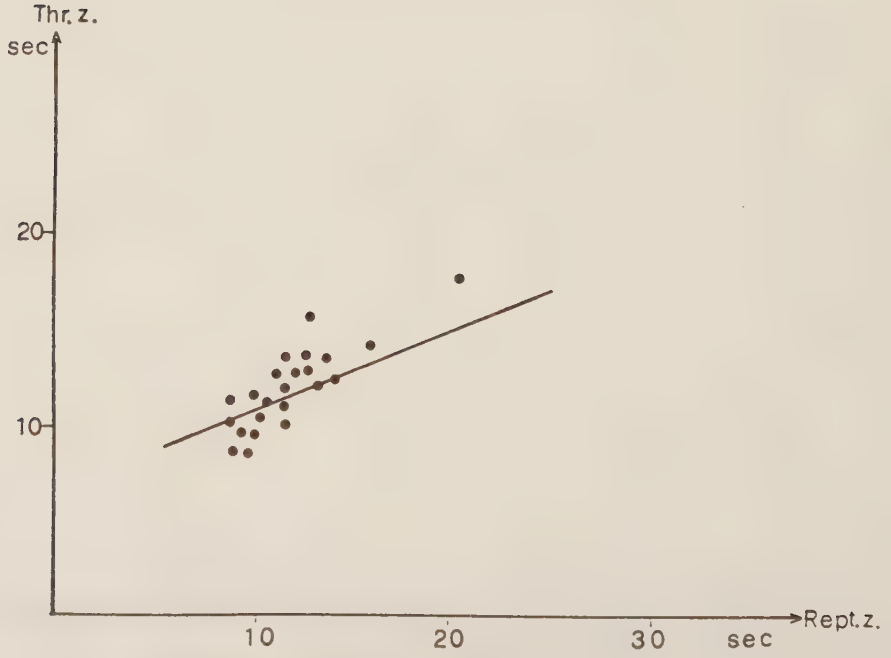

Abb. 14: Thrombinzeit/Reptilasezeit bei gesunden Katzen

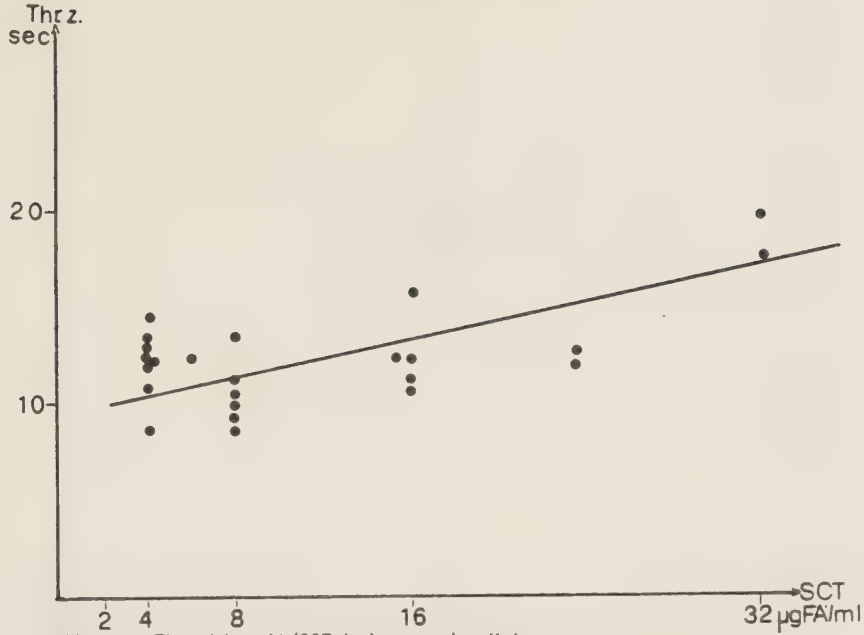

Abb. 15: Thrombinzeit/SCT bei gesunden Katzen

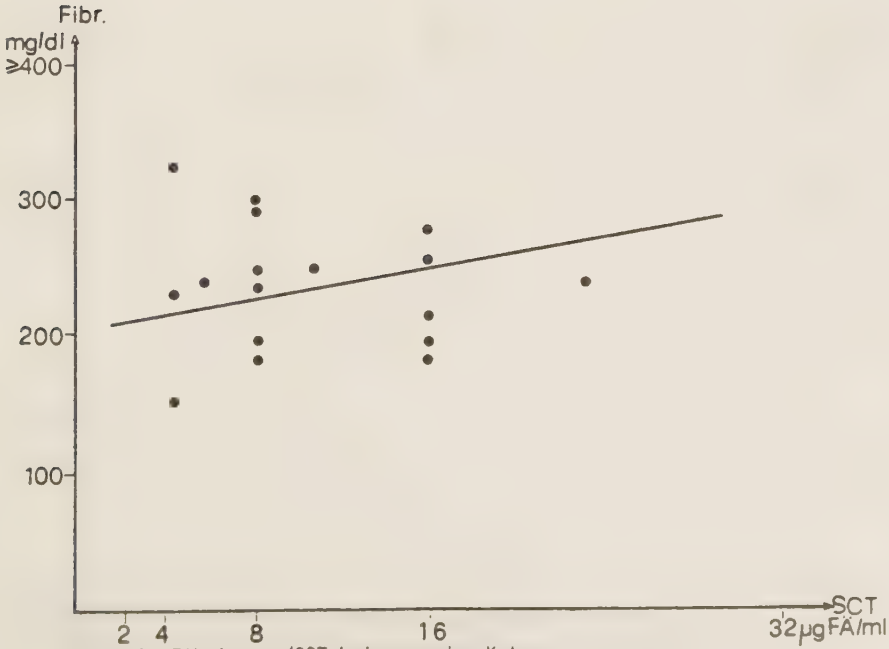

Abb. 16: Fibrinogen/SCT bei gesunden Katzen

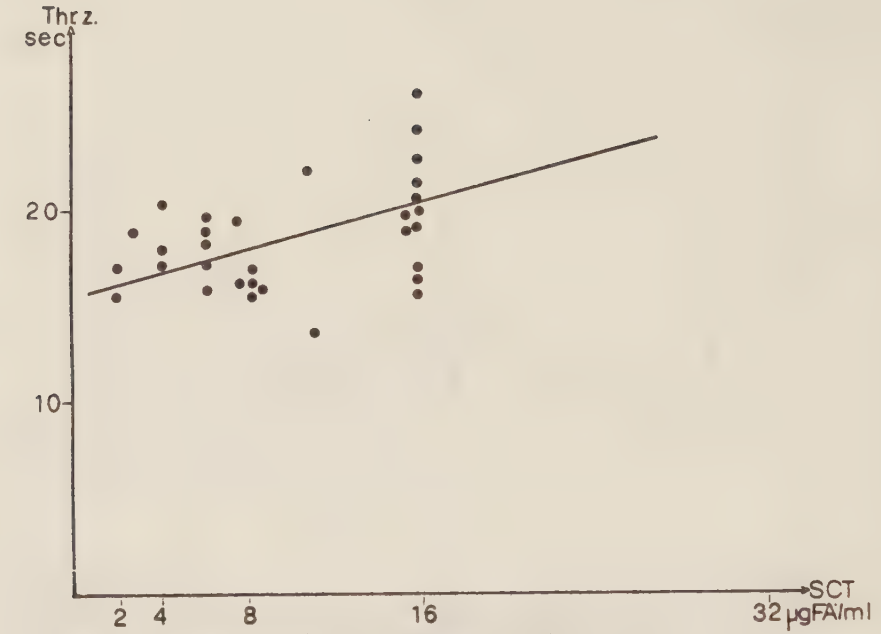

Abb. 17: Thrombinzeit/SCT bei gesunden Pferden

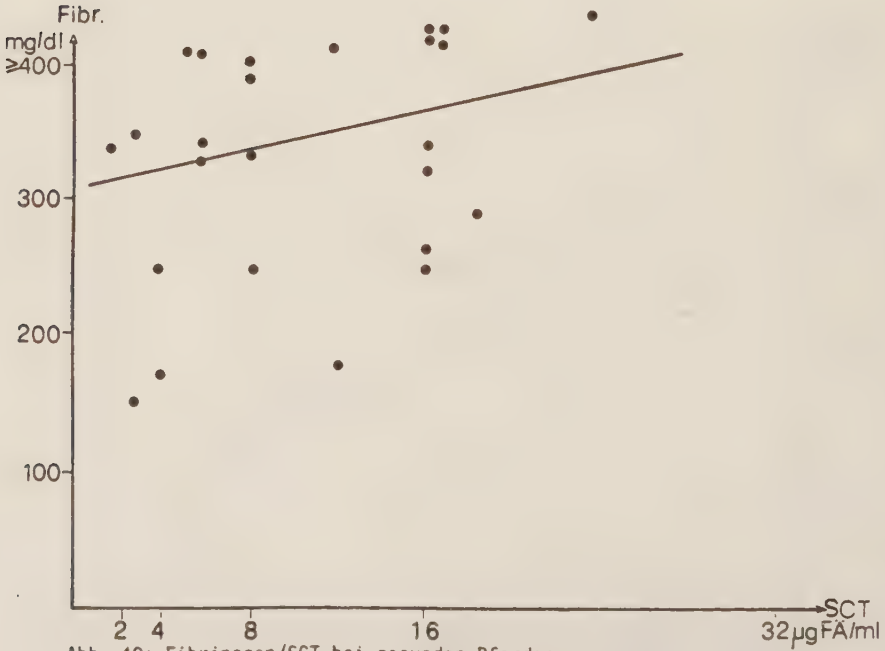

Abb. 18: Fibrinogen/SCT bei gesunden Pferden

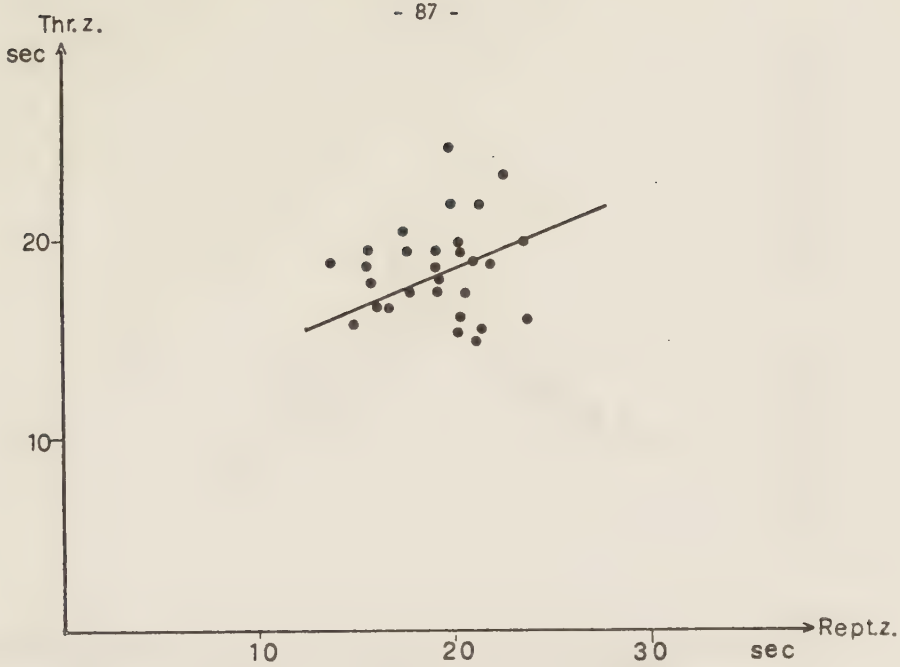

Abb. 19: Thrombinzeit/Reptilasezeit bei gesunden Pferden

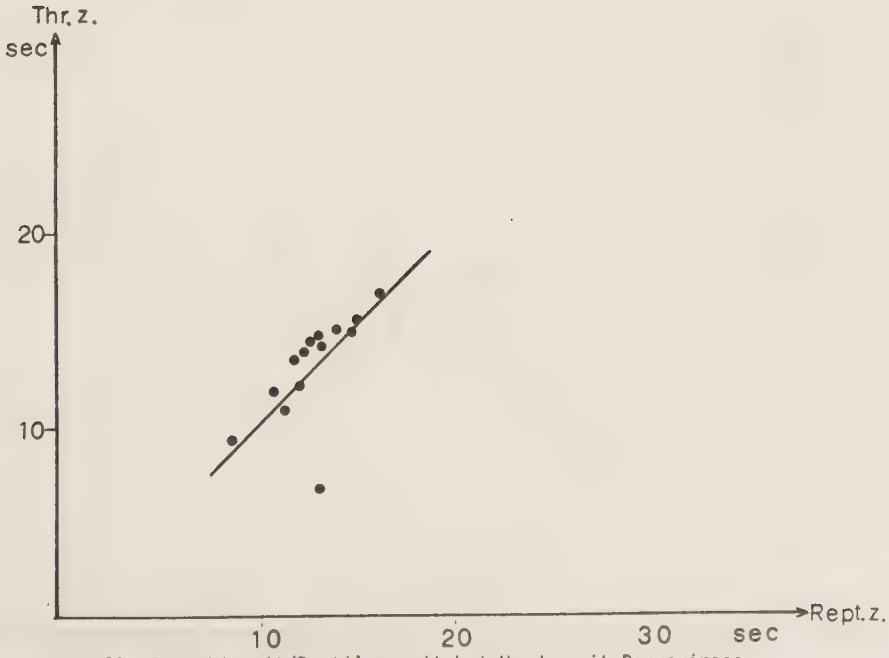

Abb. 20: Thrombinzeit/Reptilasezeit bei Hunden mit Parvovirose

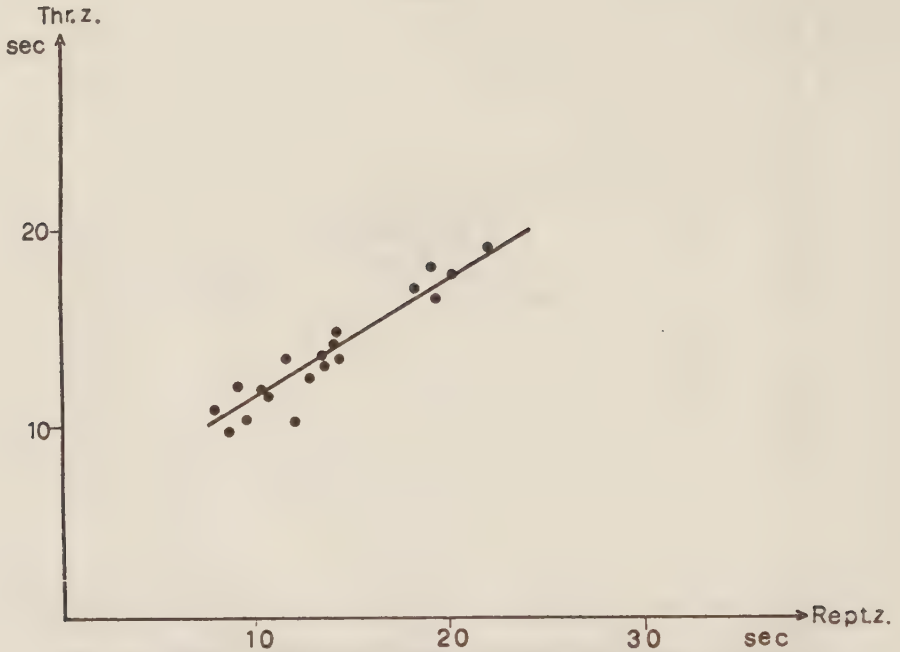

Abb. 21: Thrombinzeit/Reptilasezeit bei Hunden mit Infektionskrankheiten

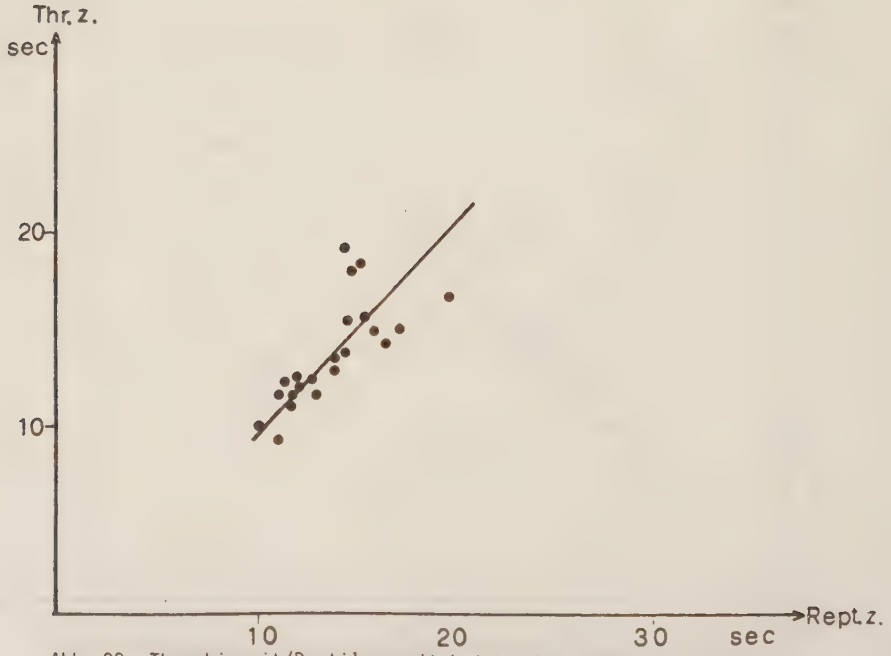

Abb. 22: Thrombinzeit/Reptilasezeit bei Hunden mit Enteritiden

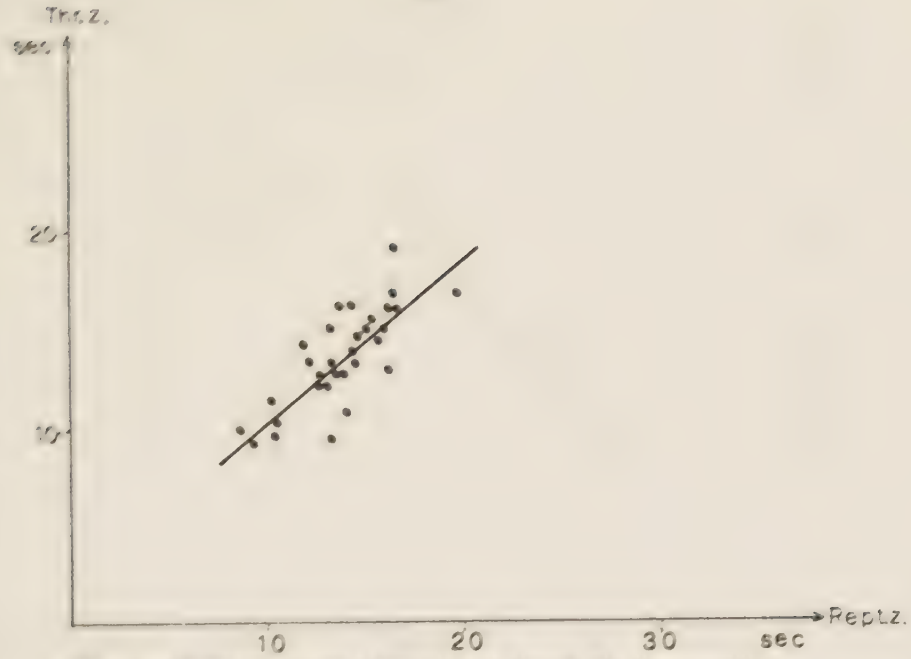

Abb. 23 Thrombinzeit/Reptilasezeit bei Hunden mit Hepatopathie

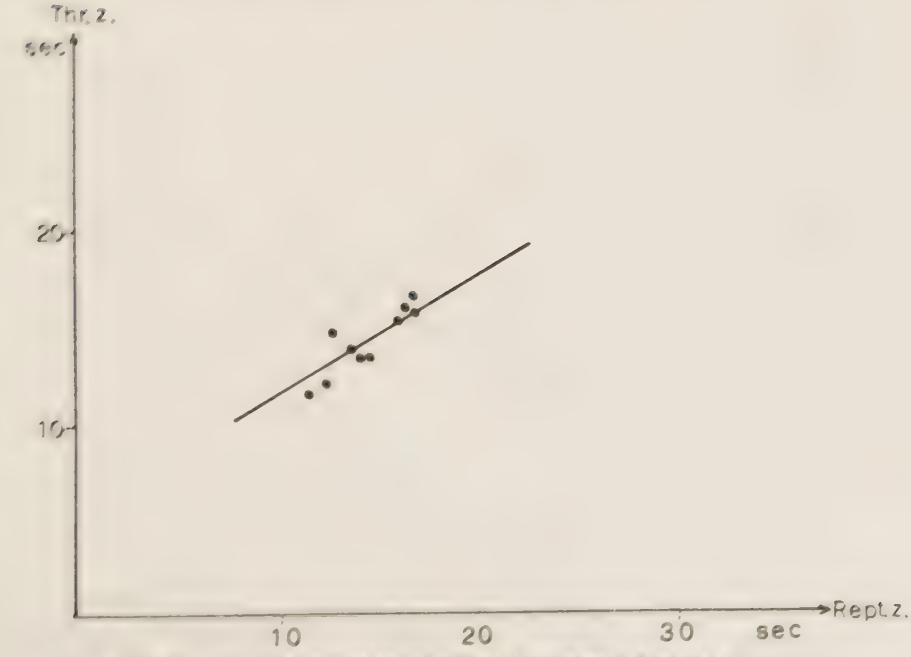

Abb. 24 Thrombinzeit/Reptilasezeit bei Hunden mit Leukose

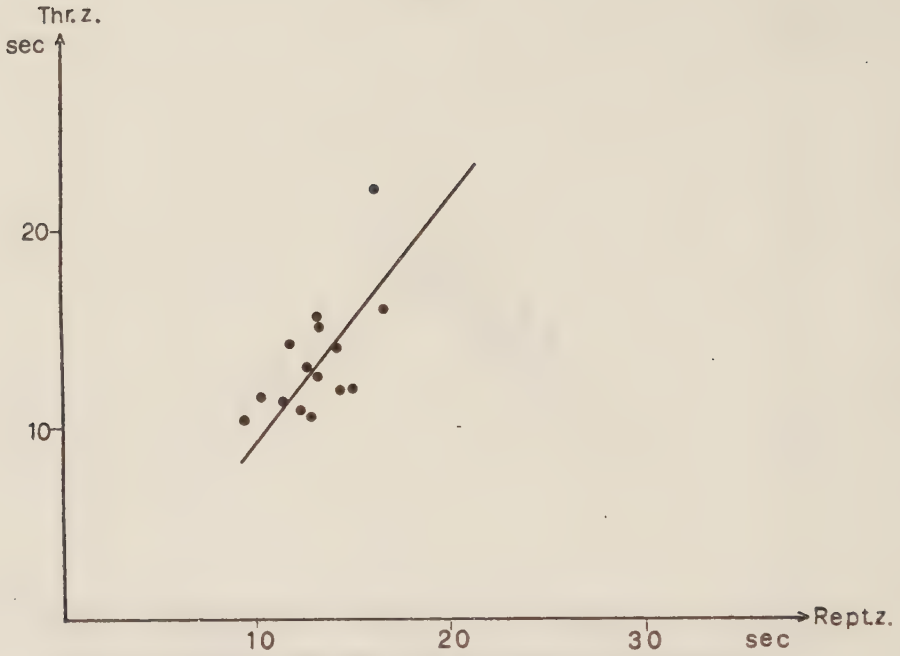

Abb. 25: Thrombinzeit/Reptilasezeit bei Hunden mit Leishmaniose

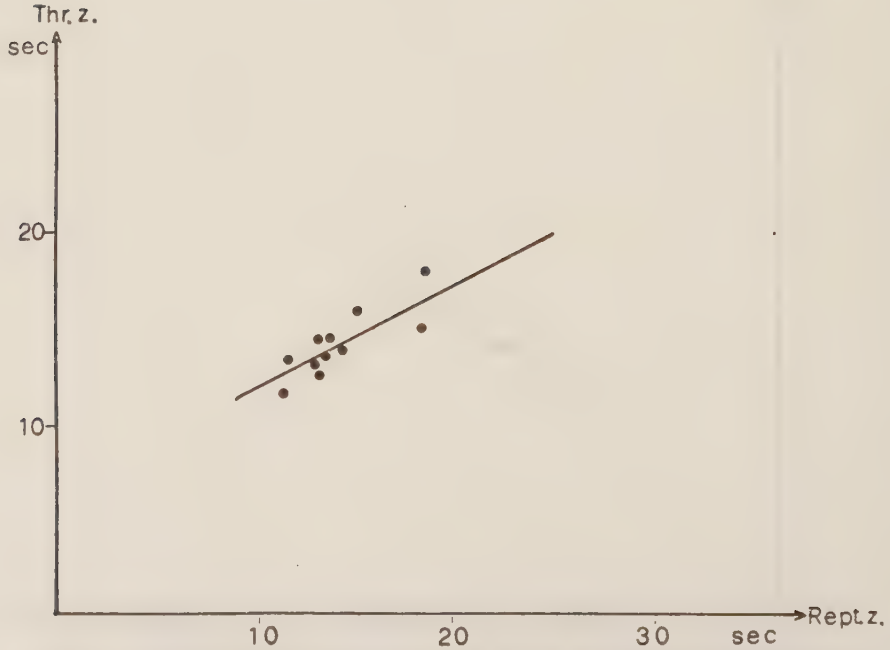

Abb. 26 : Thrombinzeit/Reptilasezeit bei Hunden mit tumorösen Erkrankungen

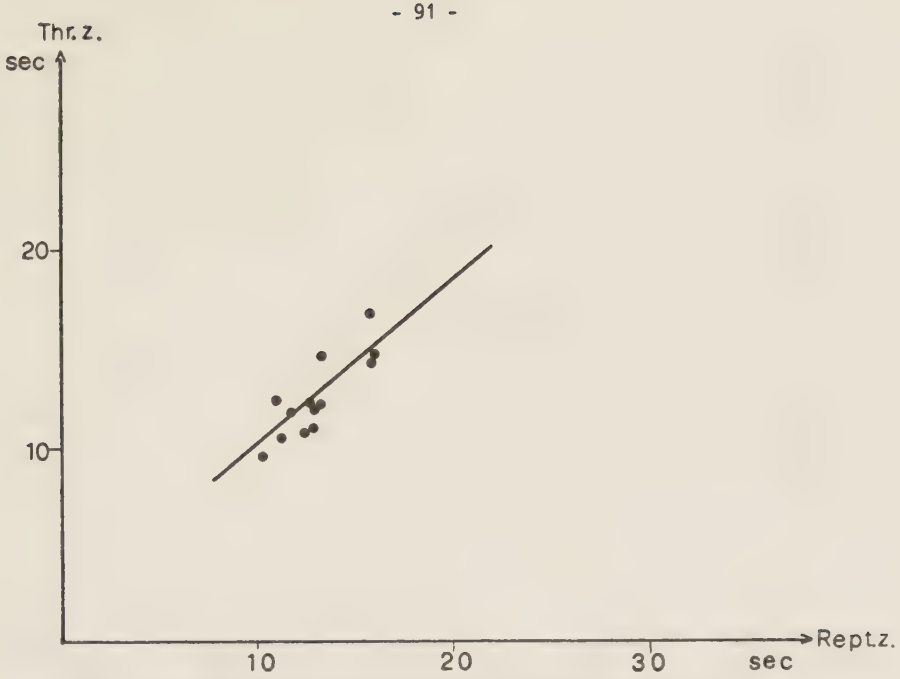

Abb. 27: Thrombinzeit/Reptilasezeit bei Hunden mit Staupe

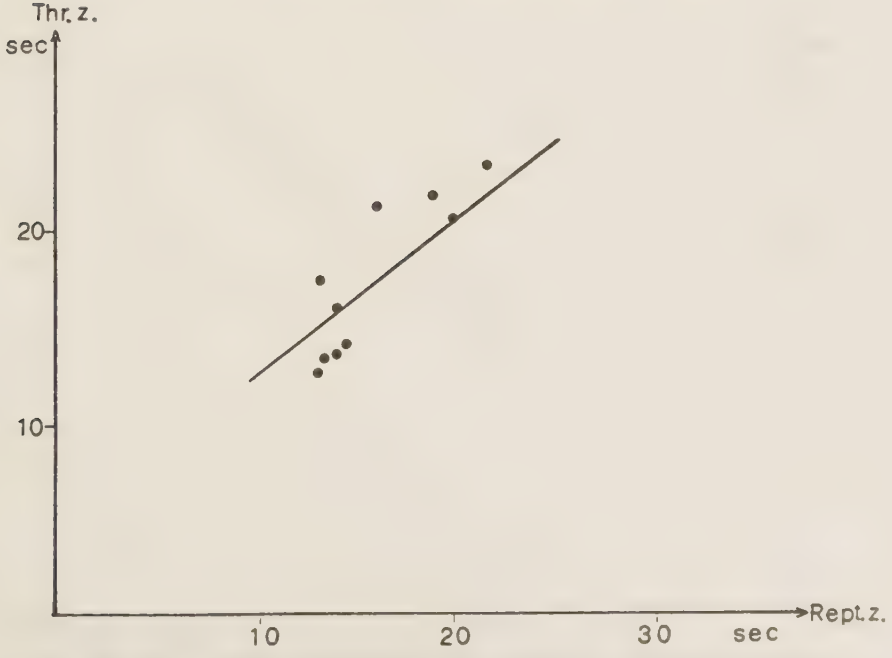

Abb. 28: Thrombinzeit/Reptilasezeit bei Katzen mit Infektionskrankheiten

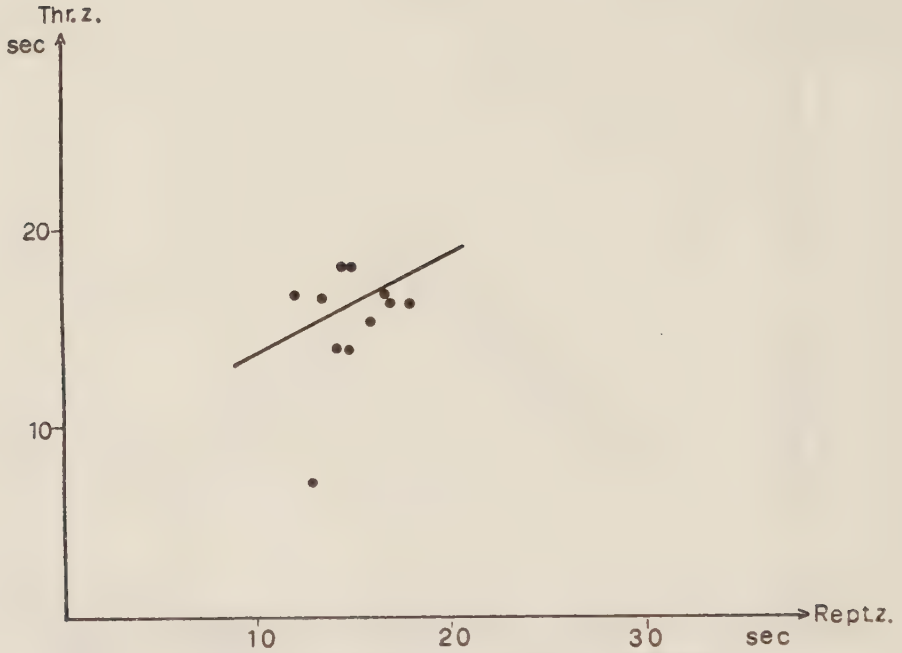

Abb. 29 : Thrombinzeit/Reptilasezeit bei Katzen mit Leukose

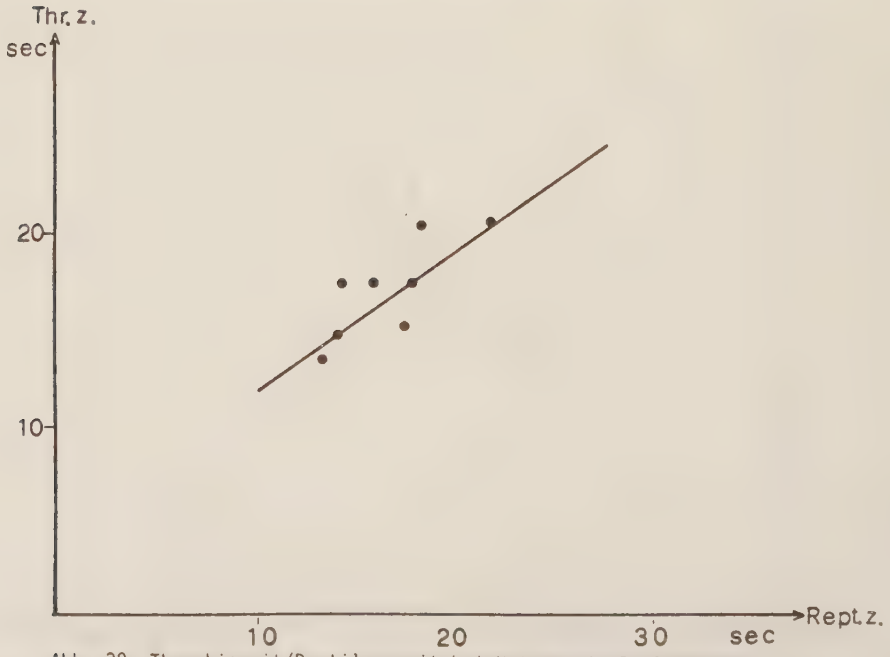

Abb. 30: Thrombinzeit/Reptilasezeit bei Katzen mit Panleukopenie

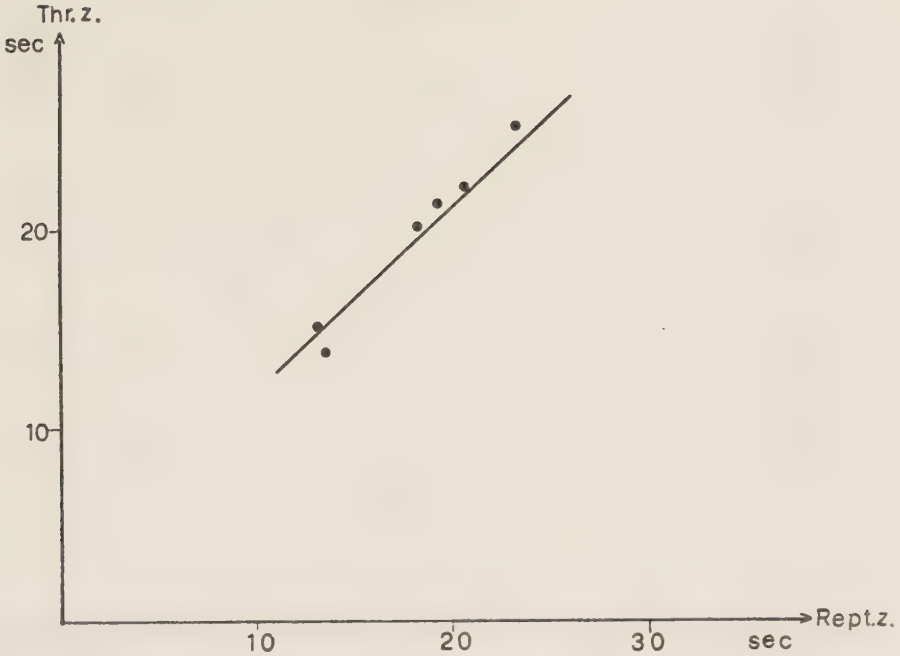

Abb. 31: Thrombinzeit/Reptilasezeit bei Katzen mit infektiöser Peritonitis

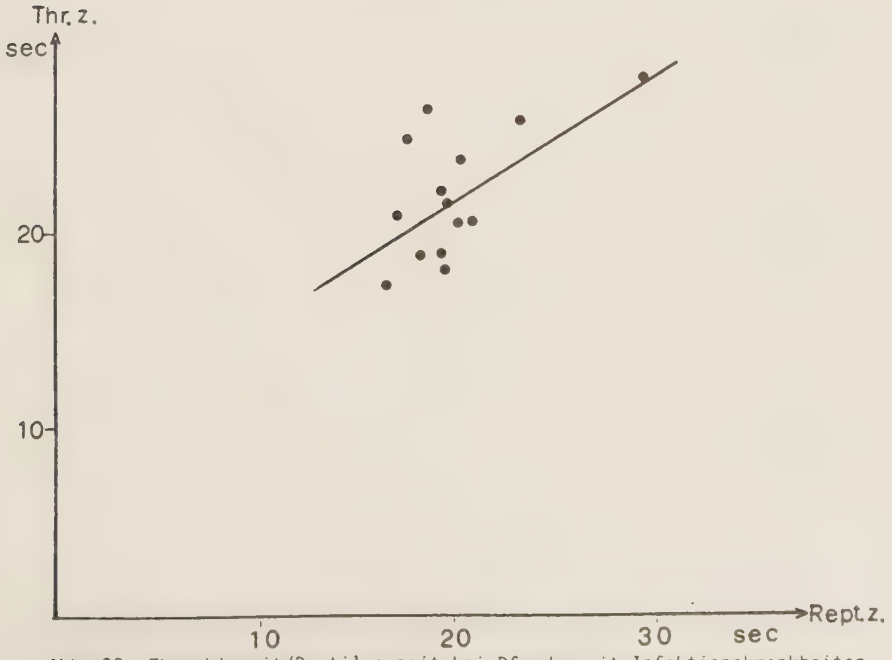

Abb. 32: Thrombinzeit/Reptilasezeit bei Pferden mit Infektionskrankheiten

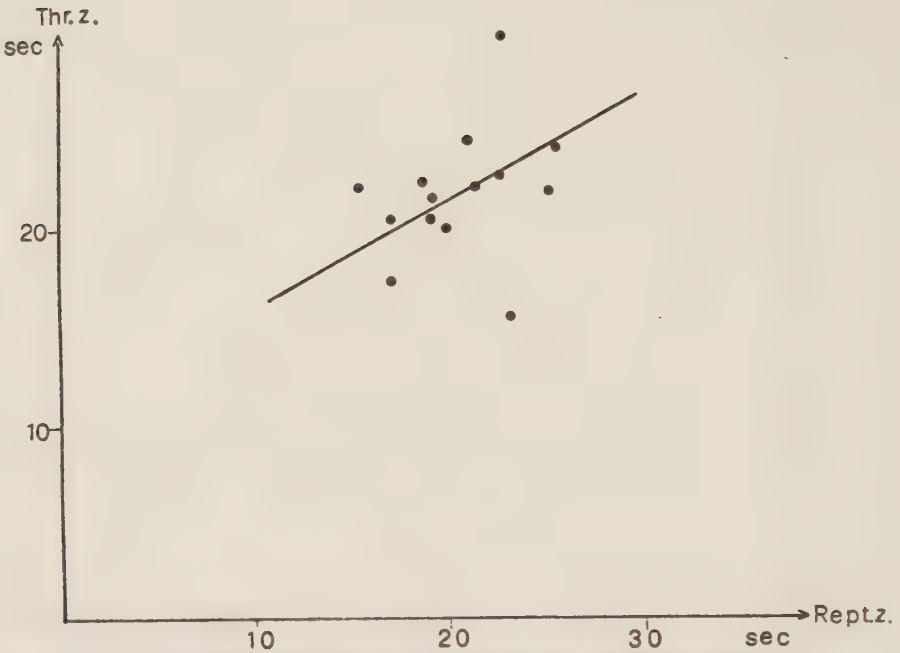

Abb. 33: Thrombinzeit/Reptilasezeit bei Pferden mit Hepatopathie

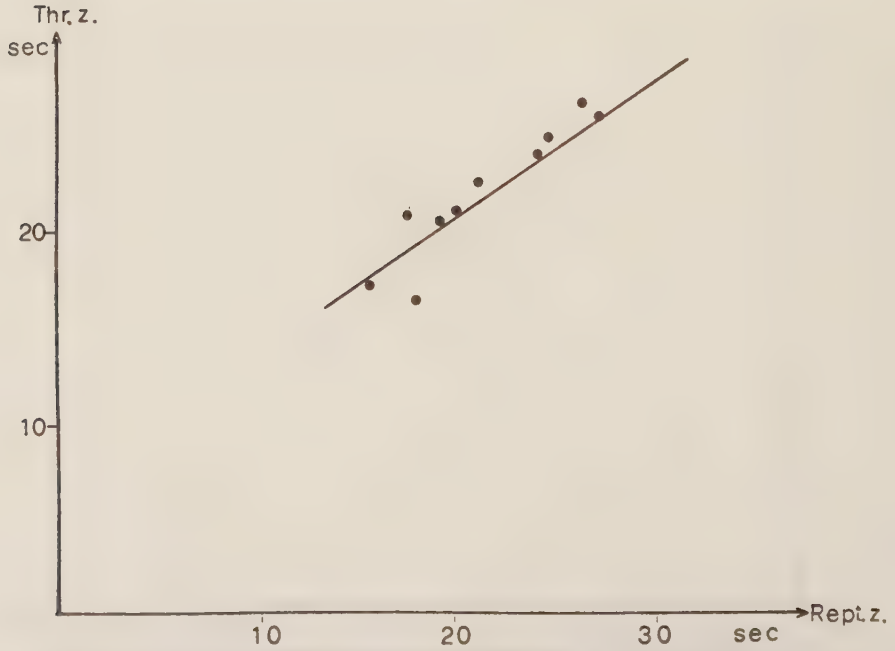

Abb. 34: Thrombinzeit/Reptilasezeit bei Pferden mit rezidivierender Kolik

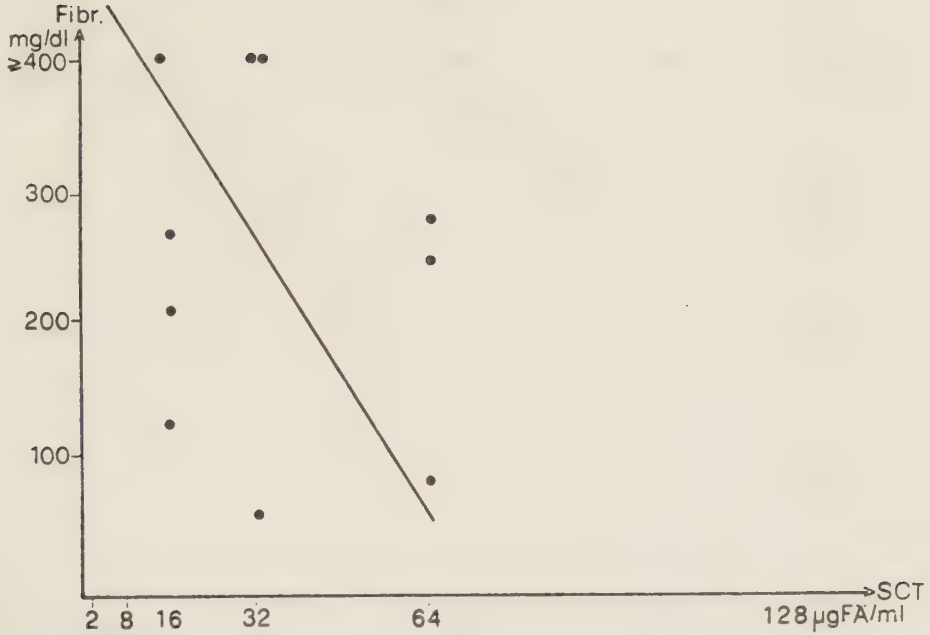

Abb. 35: Fibrinogen/SCT bei Hunden mit Parvovirose

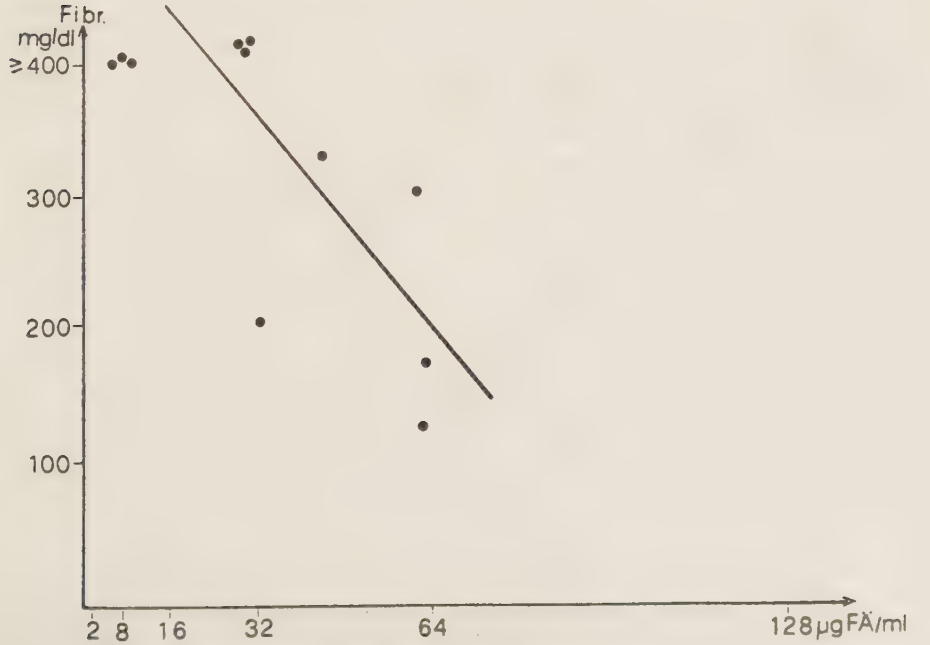

Abb. 36: Fibrinogen/SCT bei Hunden mit Enteritiden

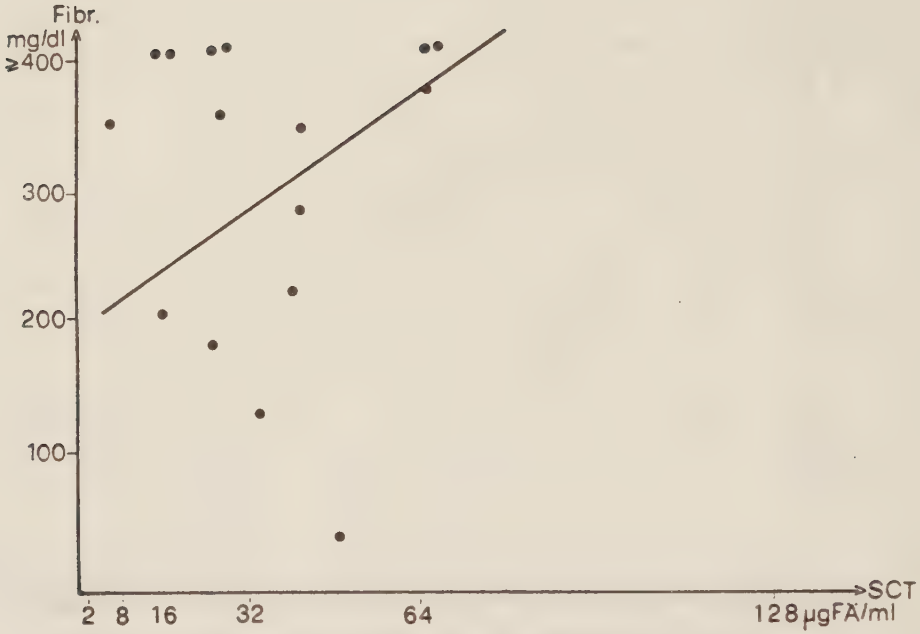

Abb. 37: Fibrinogen/SCT bei Hunden mit Hepatopathie

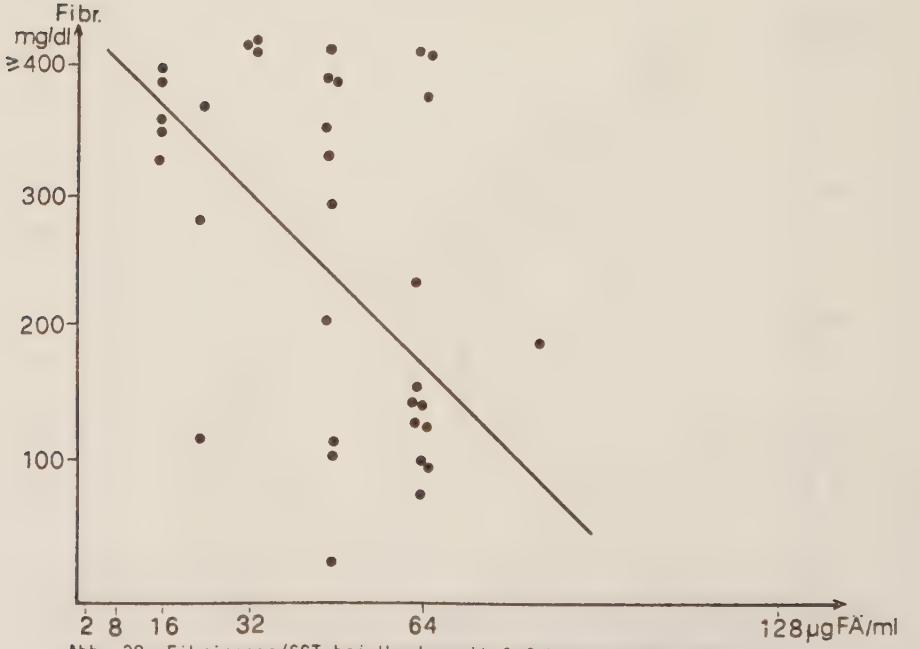

Abb. 38: Fibrinogen/SCT bei Hunden mit Infektionskrankheiten

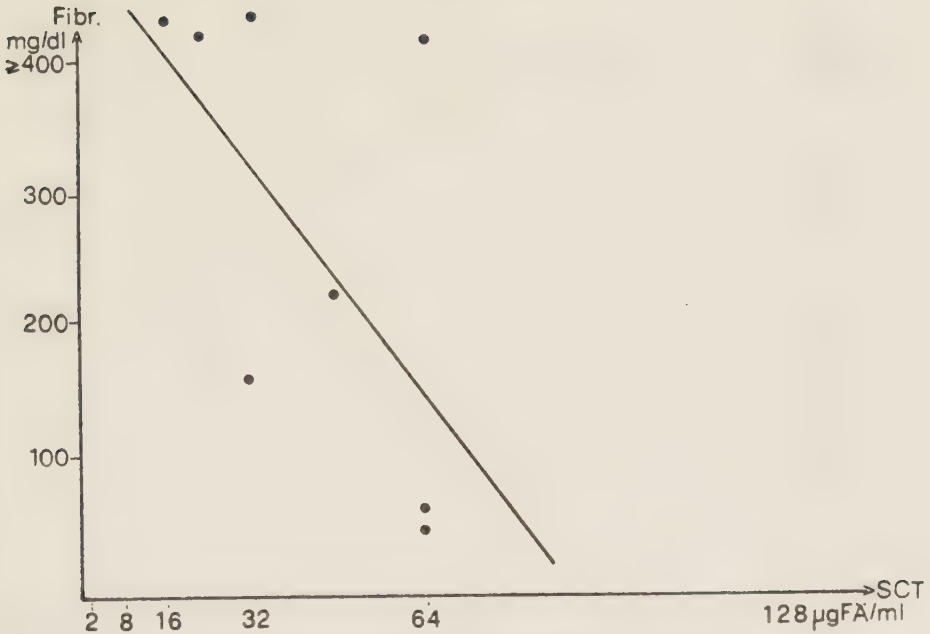

Abb. 39: Fibrinogen/SCT bei Hunden mit Leukose

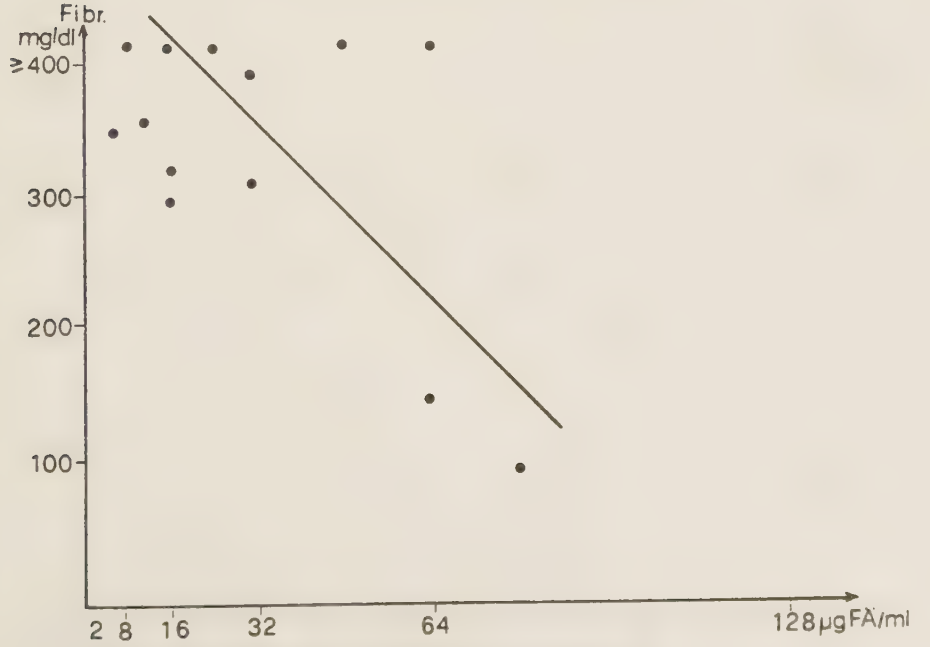

Abb. 40: Fibrinogen/SCT bei Hunden mit Leishmaniose

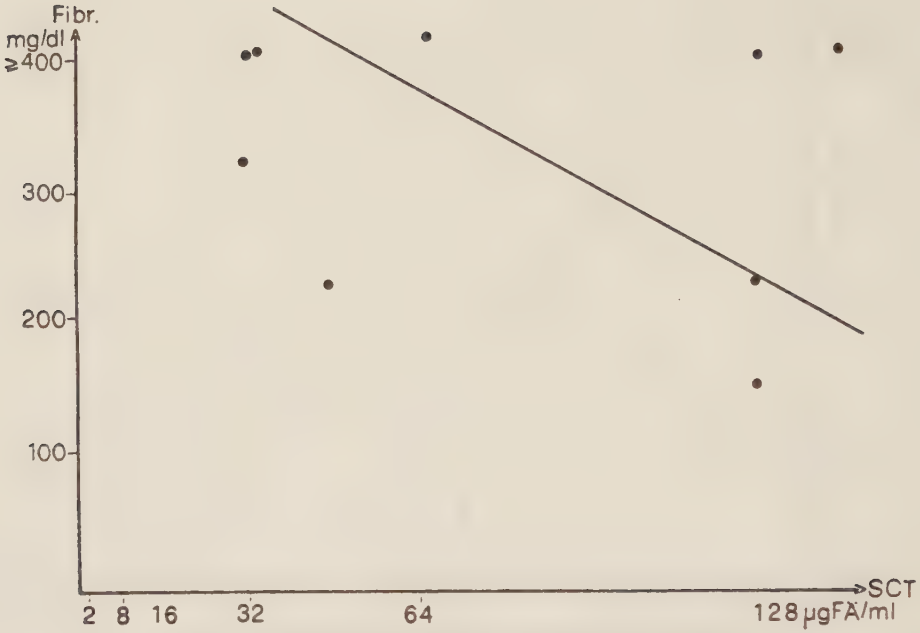

Abb. 41: Fibrinogen/SCT bei Hunden mit tumorösen Erkrankungen

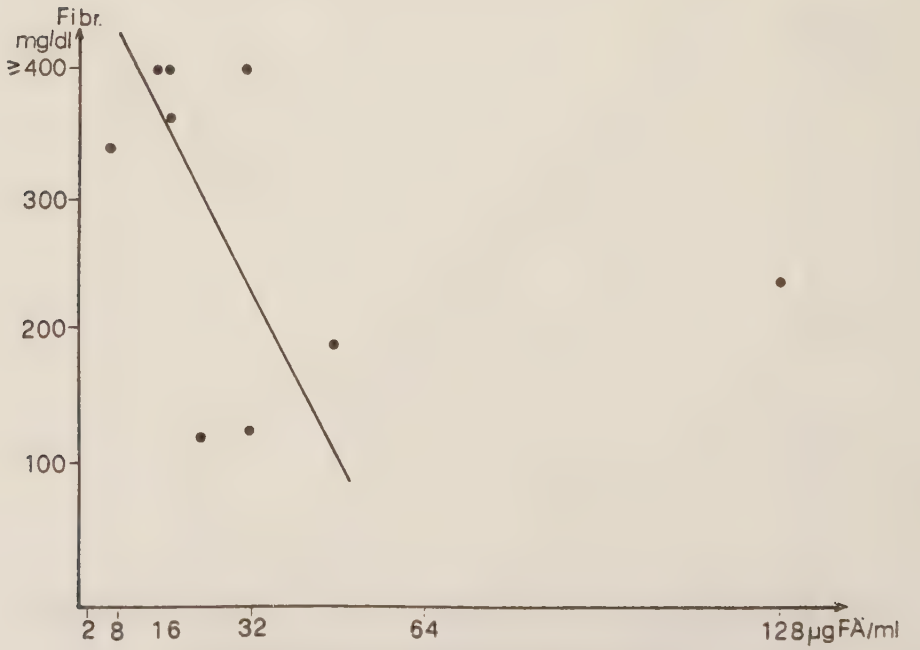

Abb. 42: Fibrinogen/SCT bei Hunden mit Staupe

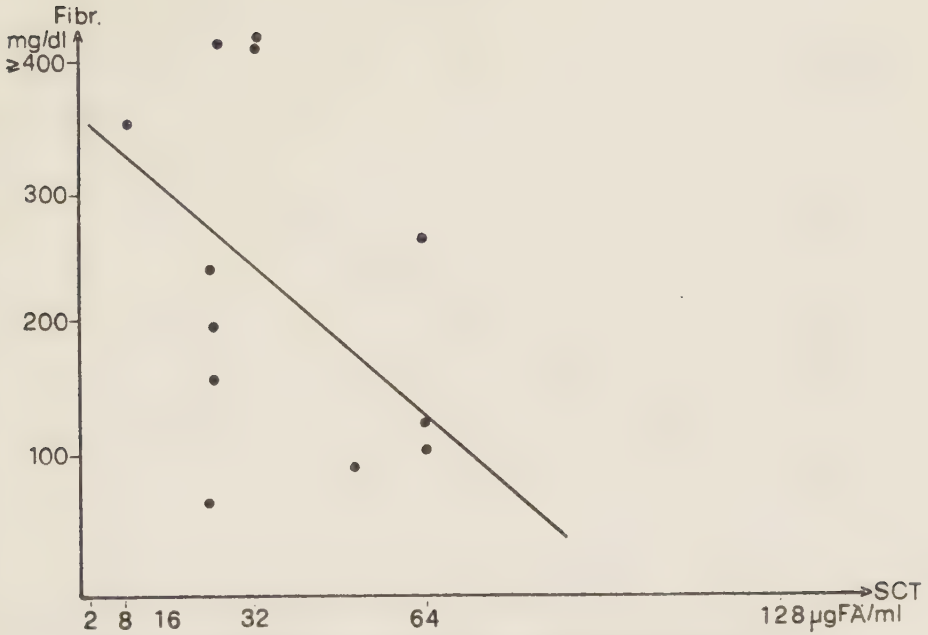

Abb. 43: Fibrinogen/SCT bei Katzen mit Infektionskrankheiten

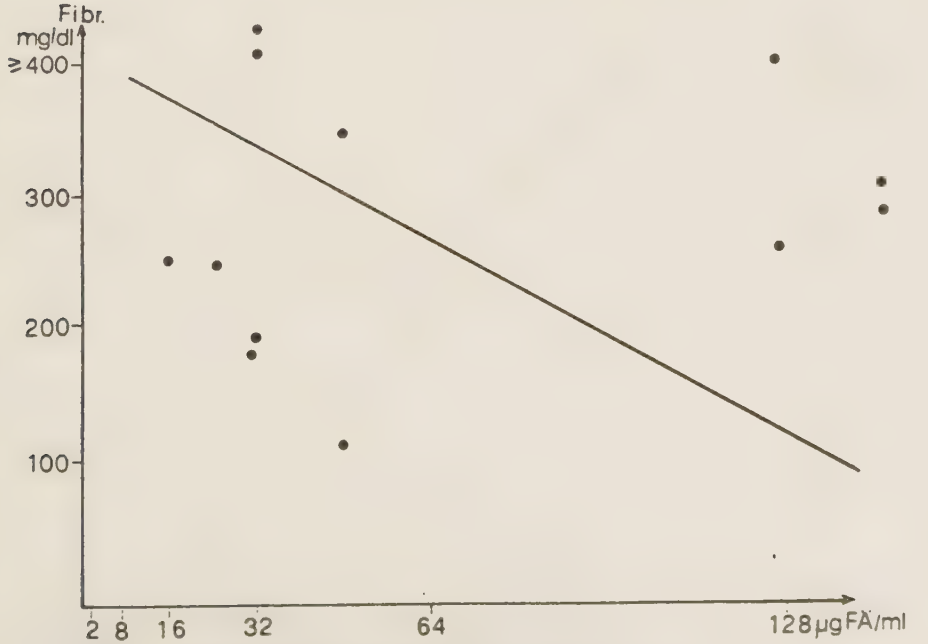

Abb. 44: Fibrinogen/SCT bei Katzen mit Leukose

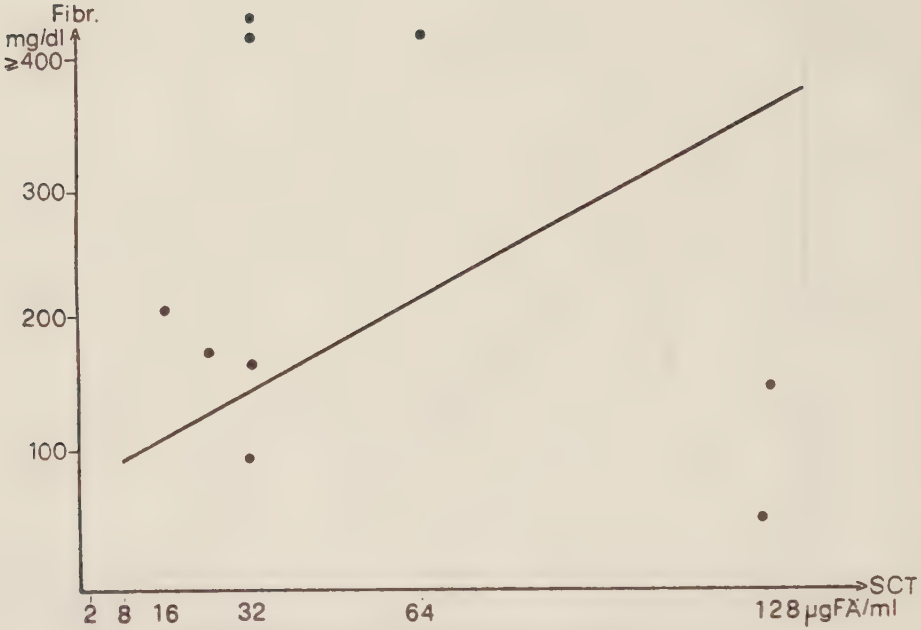

Abb. 45: Fibrinogen/SCT bei Katzen mit Panleukopenie

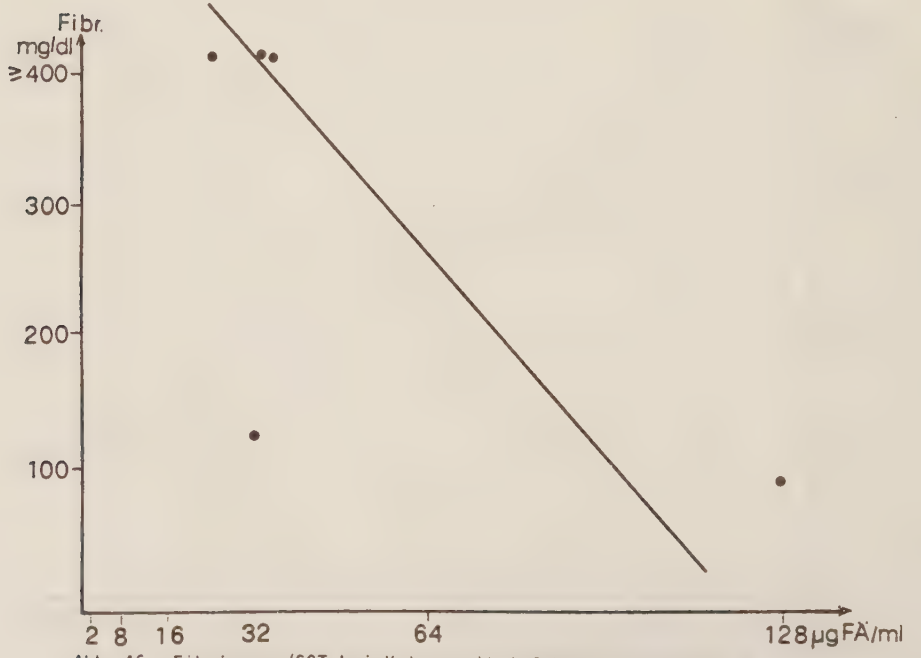

Abb. 46: Fibrinogen/SCT bei Katzen mit infektöser Peritonitis

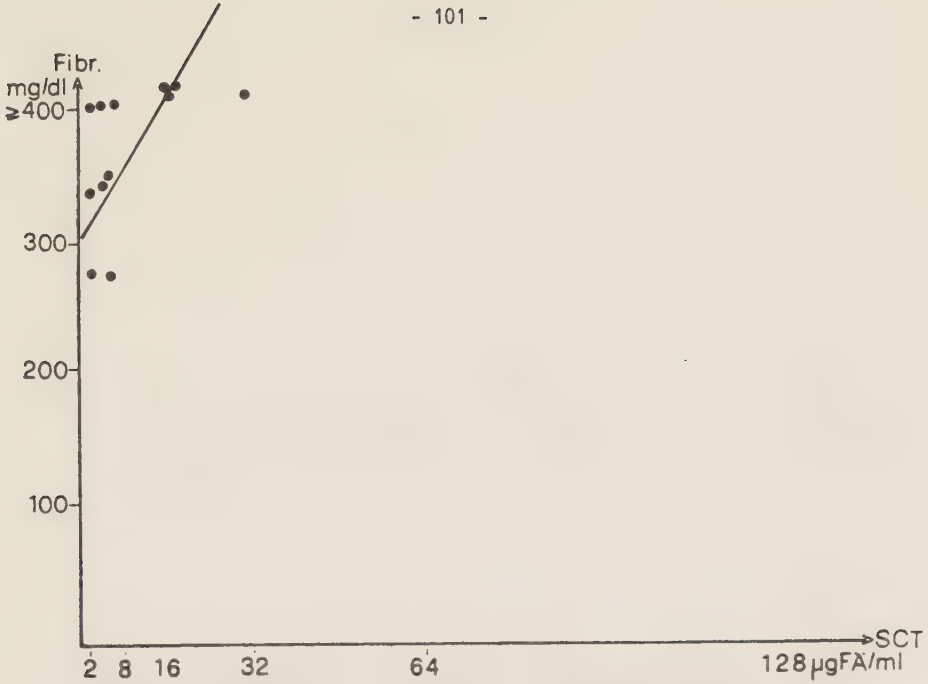

Abb. 47: Fibrinogen/SCT bei Pferden mit Infektionskrankheiten

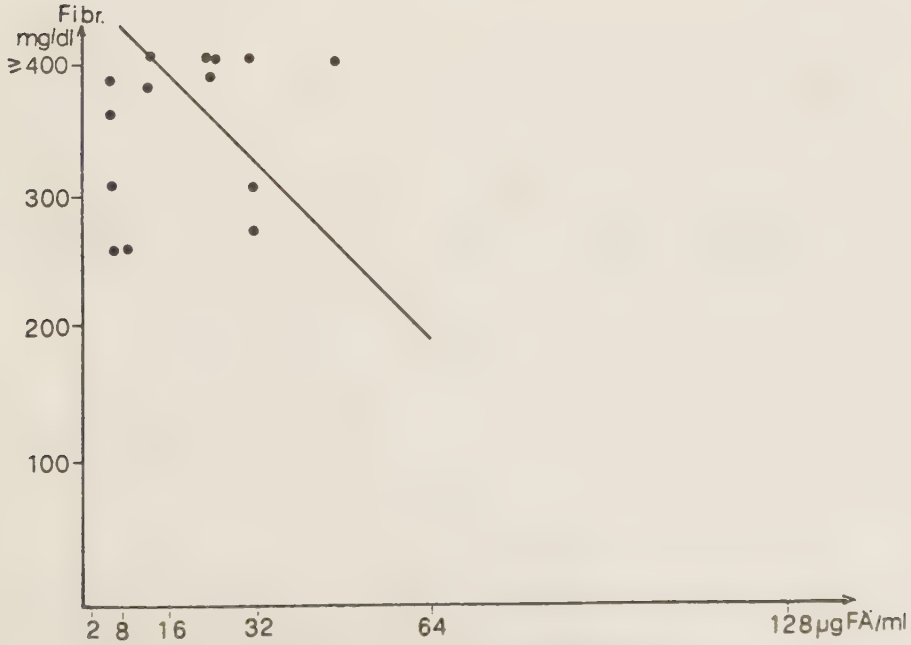

Abb. 48: Fibrinogen/SCT bei Pferden mit Hepatopathie

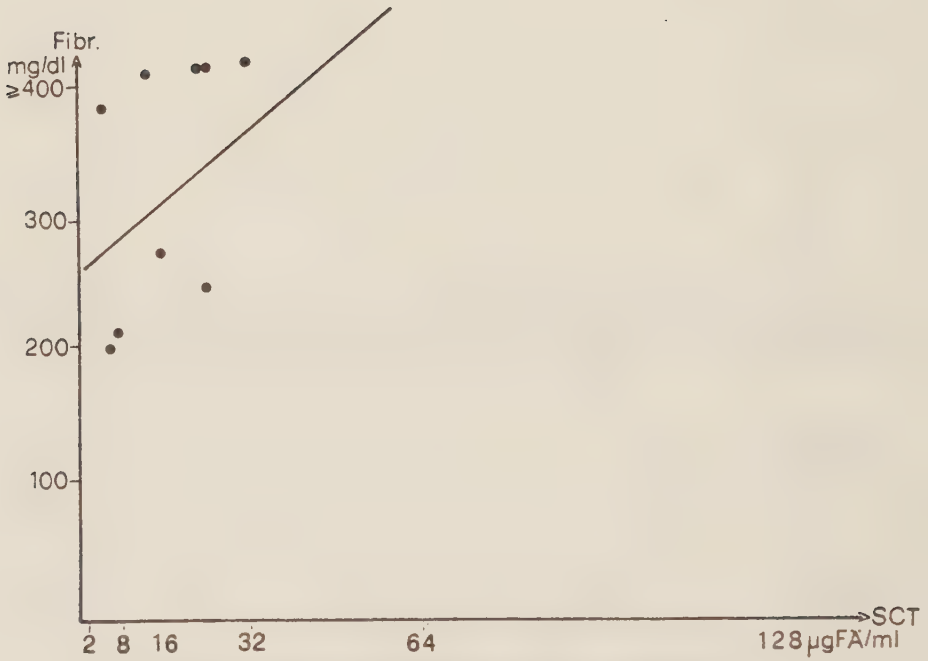

Abb. 49: Fibrinogen/SCT bei Pferden mit rezidivierender Kolik

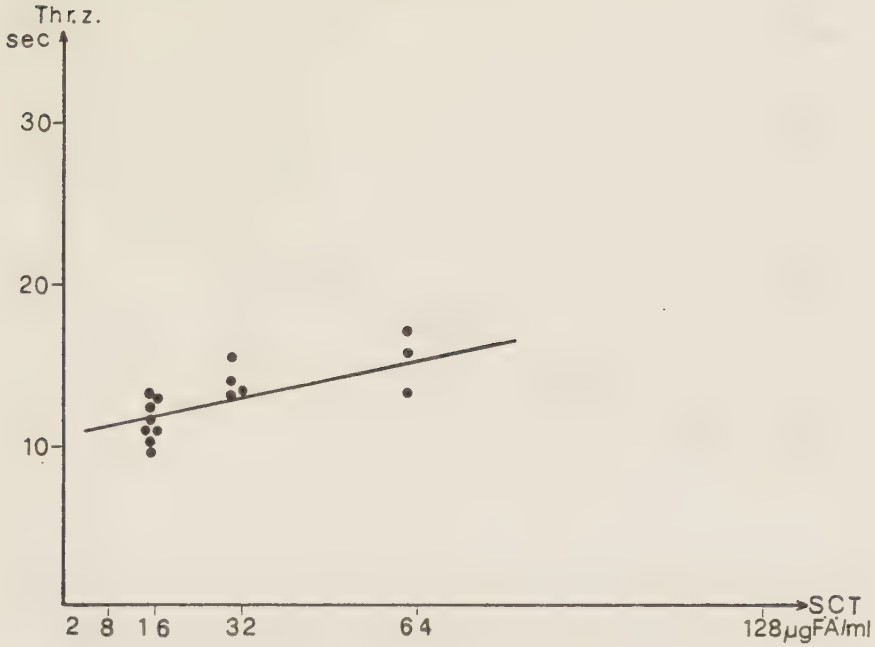

Abb. 50: Thrombinzeit/SCT bei Hunden mit Parvovirose

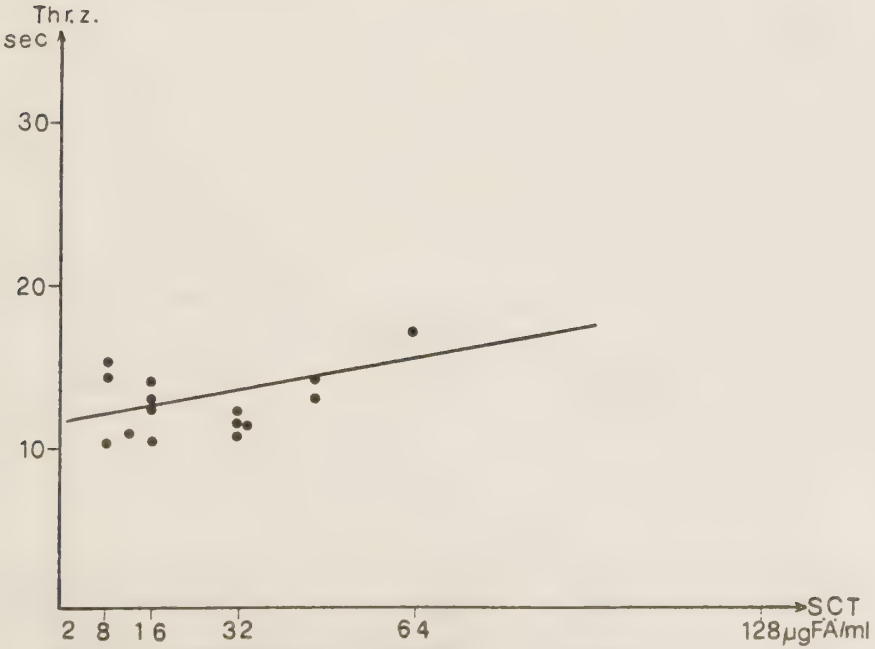

Abb. 51: Thrombinzeit/SCT bei Hunden mit Enteritiden

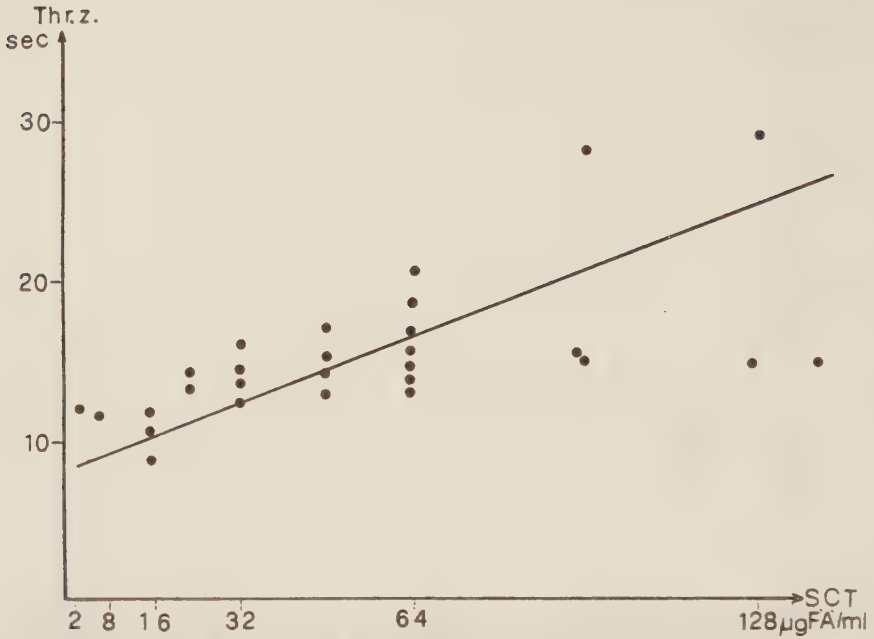

Abb. 52: Thrombinzeit/SCT bei Hunden mit Infektionskrankheiten

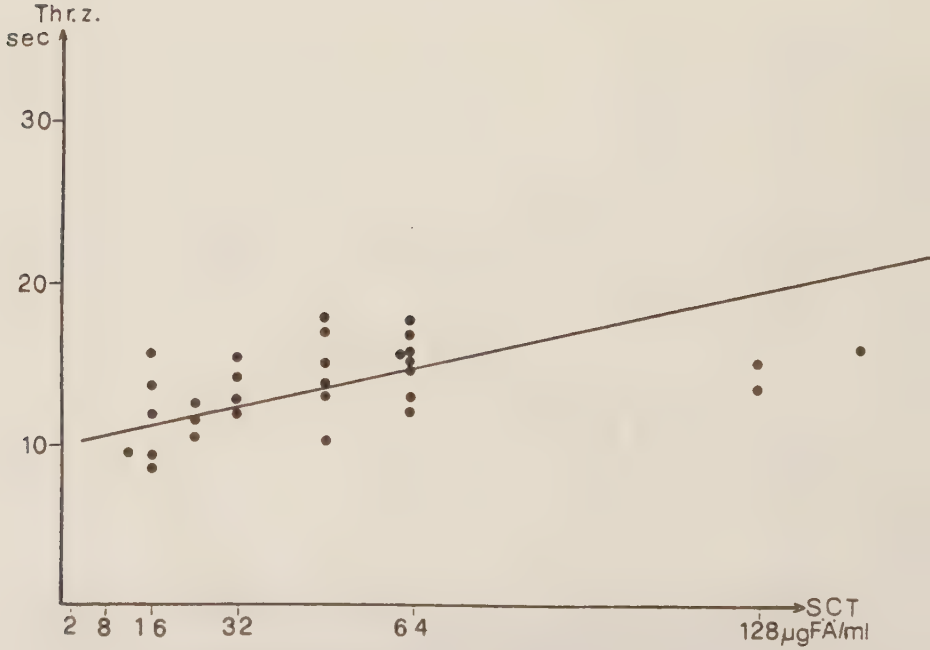

Abb. 53: Thrombinzeit/SCT bei Hunden mit Hepatopathie

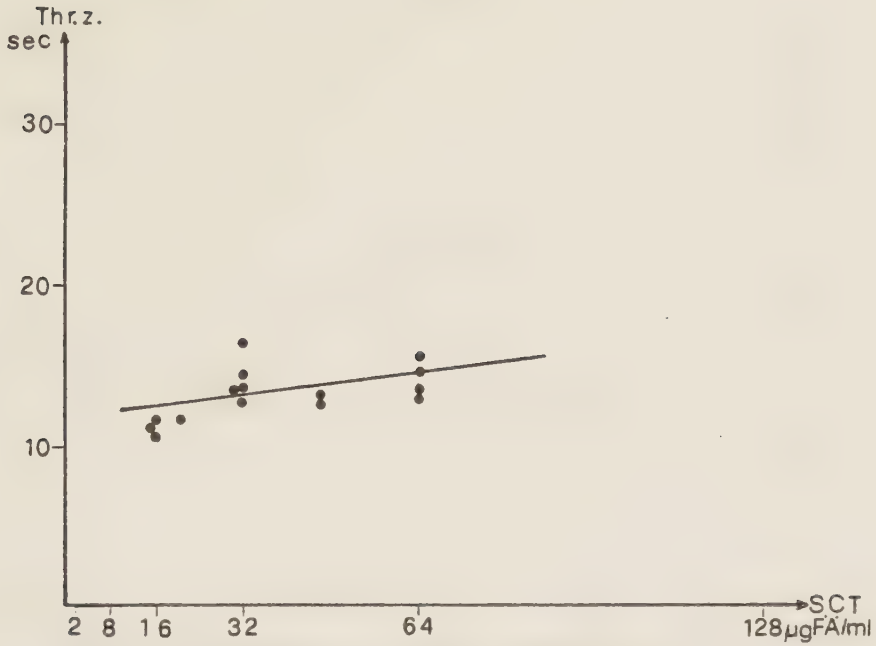

Abb. 54 : Thrombinzeit/SCT bei Hunden mit Leukose

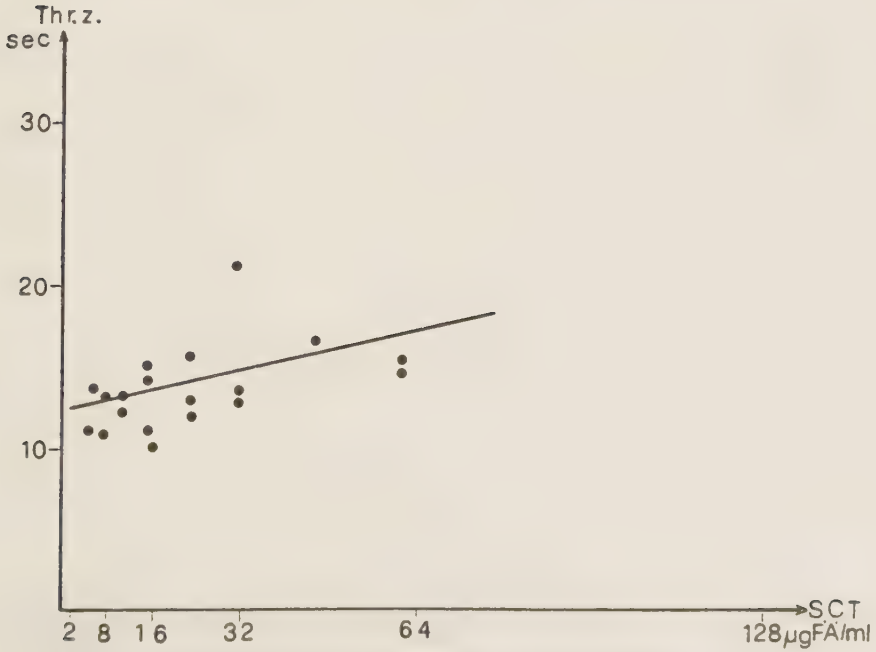

Abb. 55: Thrombinzeit/SCT bei Hunden mit Leishmaniose

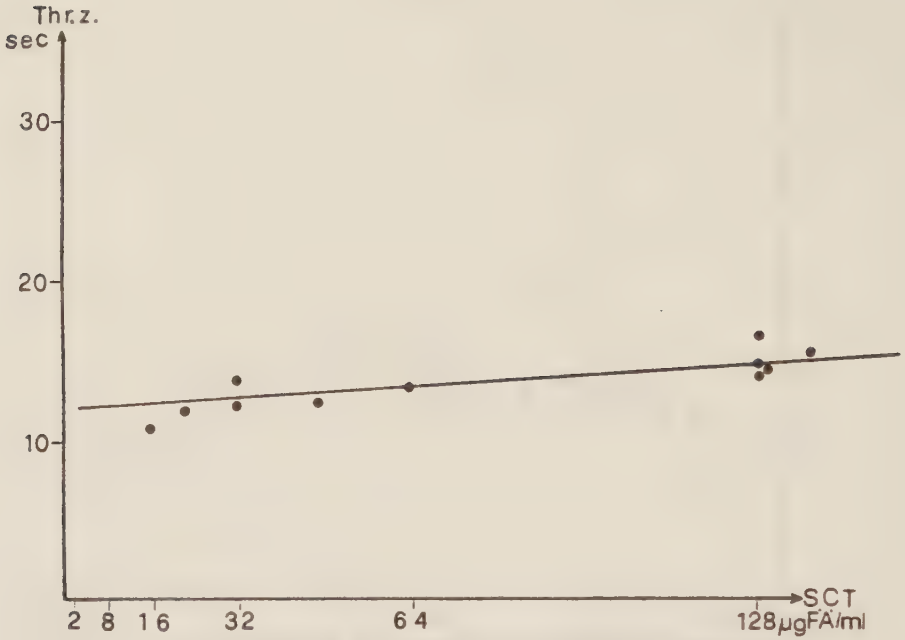

Abb. 56: Thrombinzeit/SCT bei Hunden mit tumorösen Erkrankungen

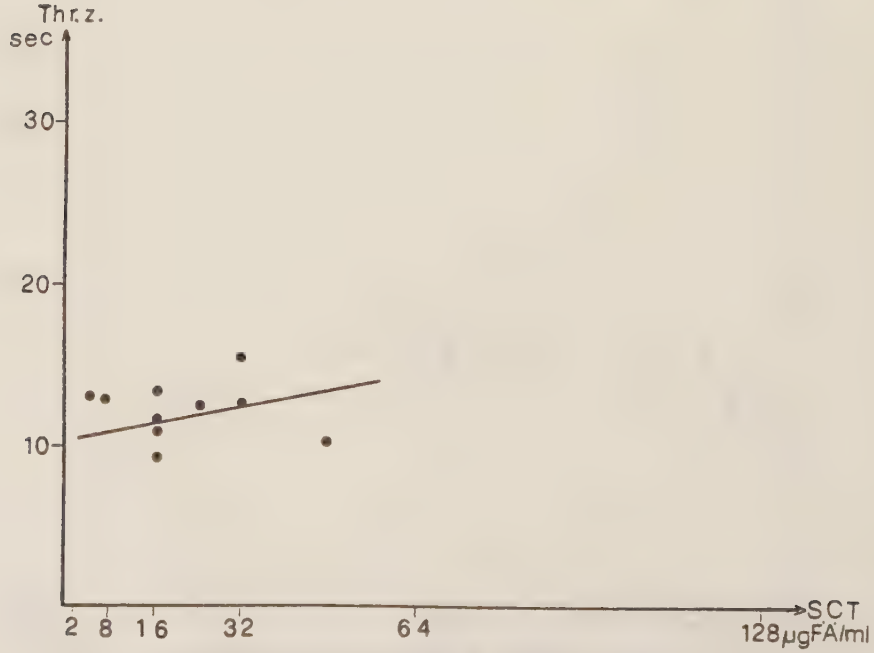

Abb. 57: Thrombinzeit/SCT bei Hunden mit Staupe

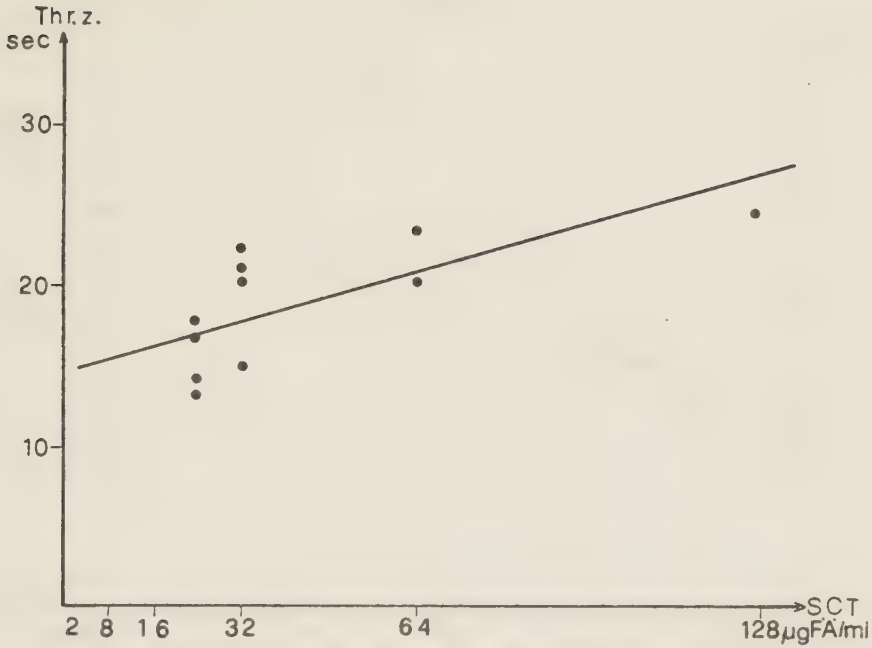

Abb. 58: Thrombinzeit/SCT bei Katzen mit Infektionskrankheiten

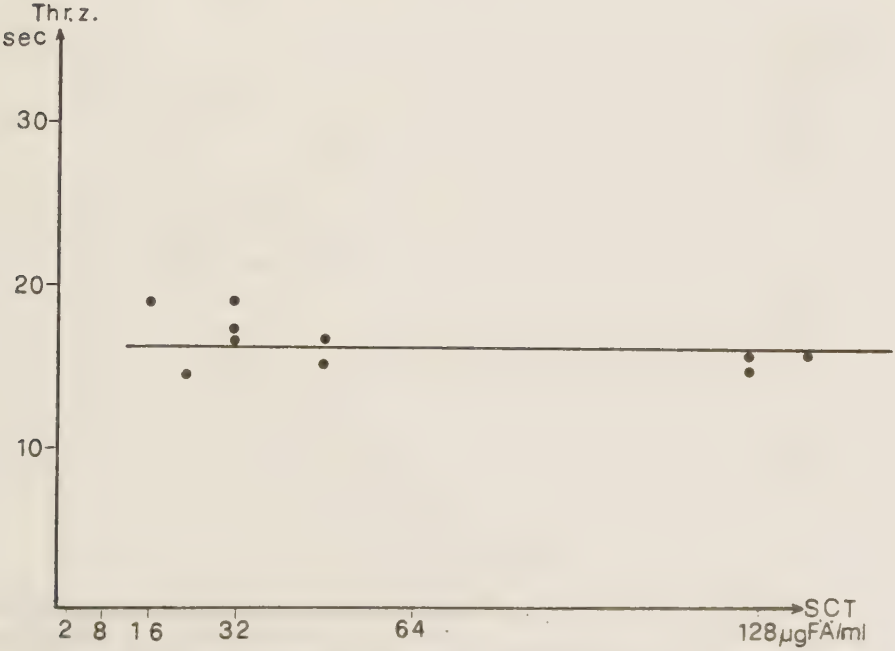

Abb. 59: Thrombinzeit/SCT bei Katzen mit Leukose

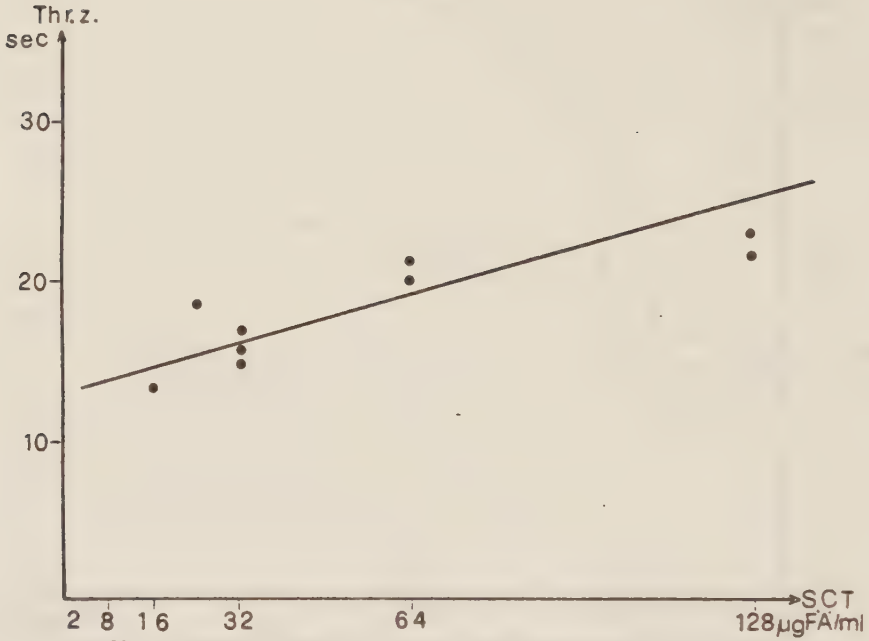

Abb. 60 : Thrombinzeit/SCT bei Katzen mit Panleukopenie

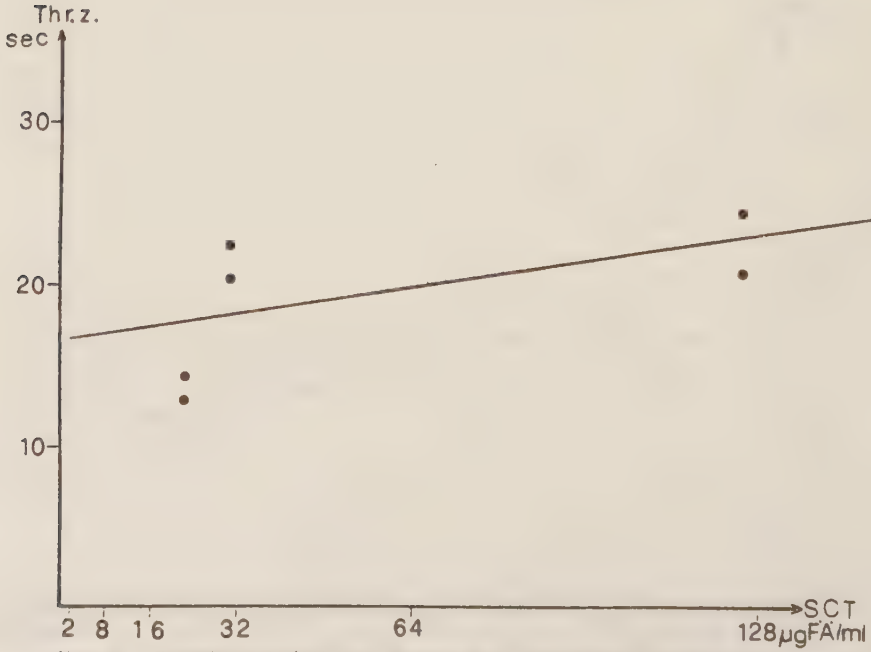

Abb. 61 : Thrombinzeit/SCT bei Katzen mit infektiöser Peritonitis

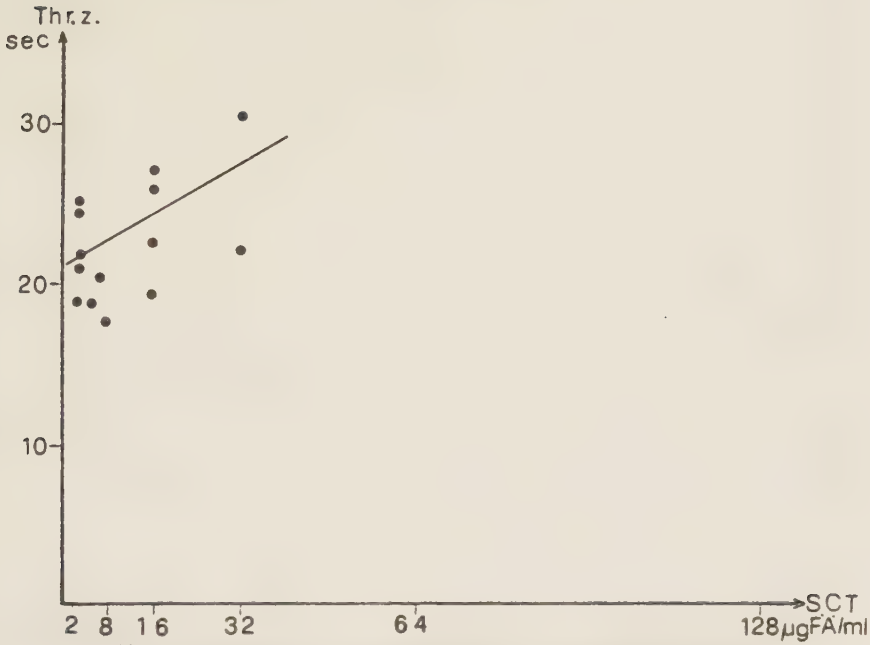

Abb. 62: Thrombinzeit/SCT bei Pferden mit Infektionskrankheiten

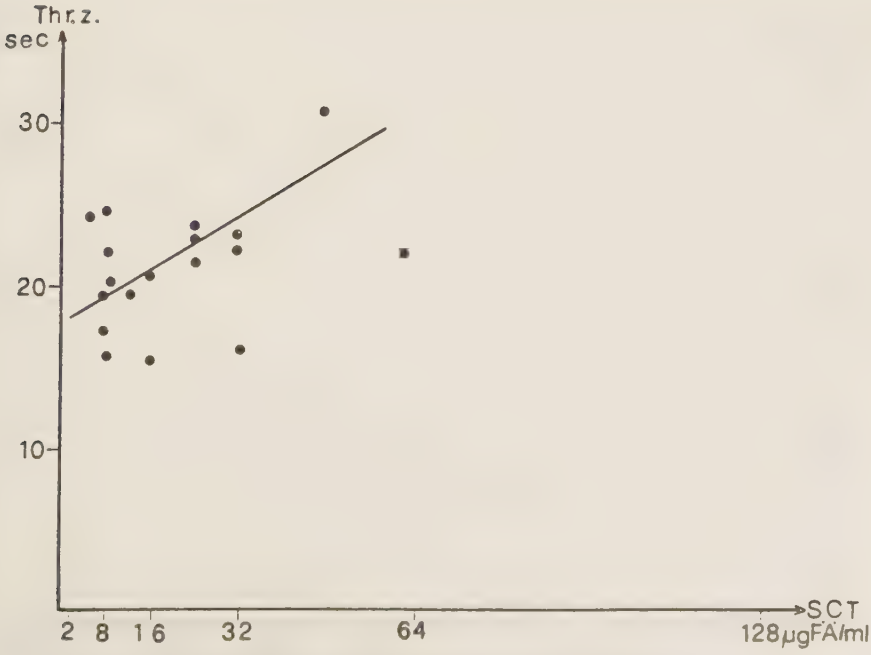

Abb. 63: Thrombinzeit/SCT bei Pferden mit Hepatopathie

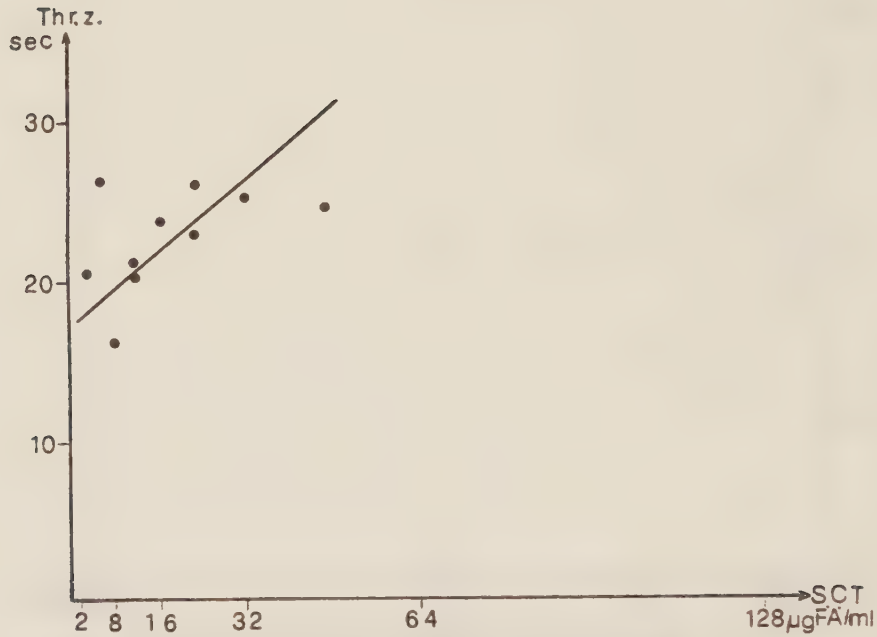

Abb. 64: Thrombinzeit/SCT bei Pferden mit rezidivierender Kolik

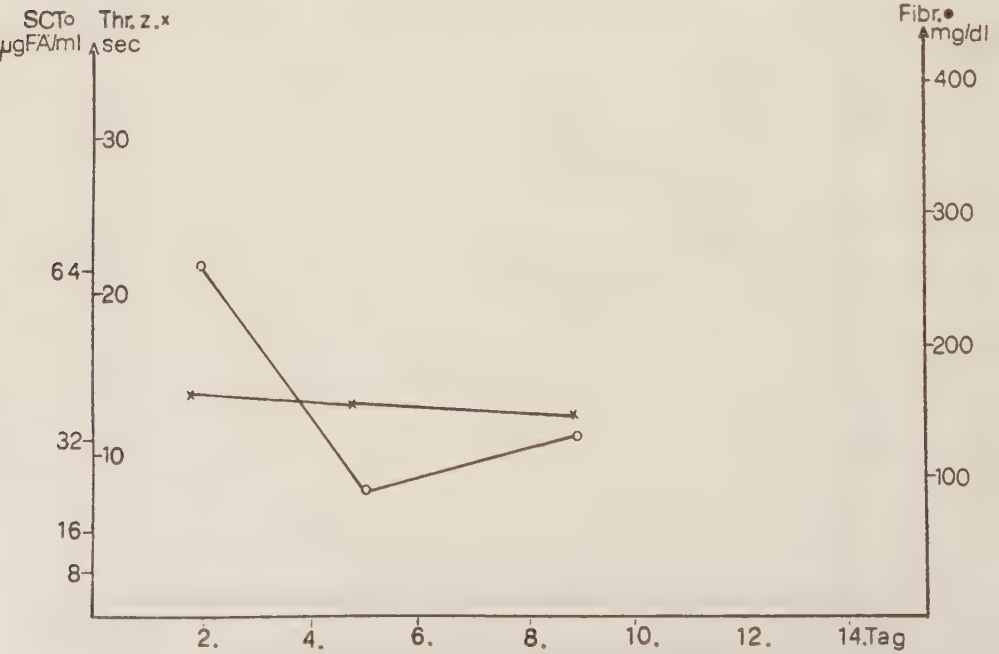

Abb. 65: Verlaufsuntersuchung Fall 1 Hund, Hepatopathie

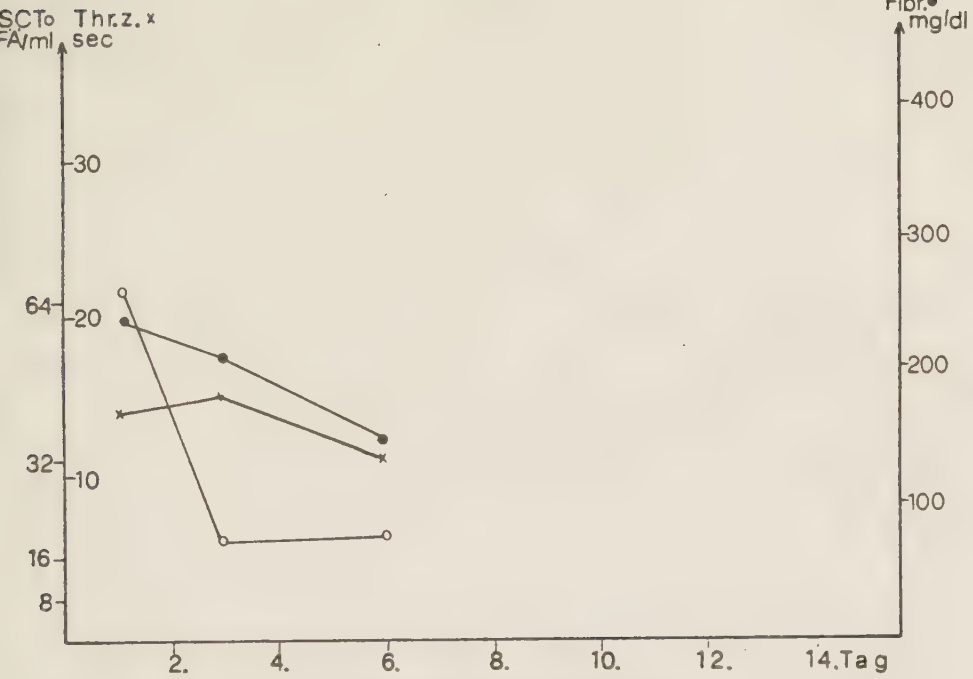

Abb. 66 : Verlaufsuntersuchung Fall 2 Hund, Parvovirose

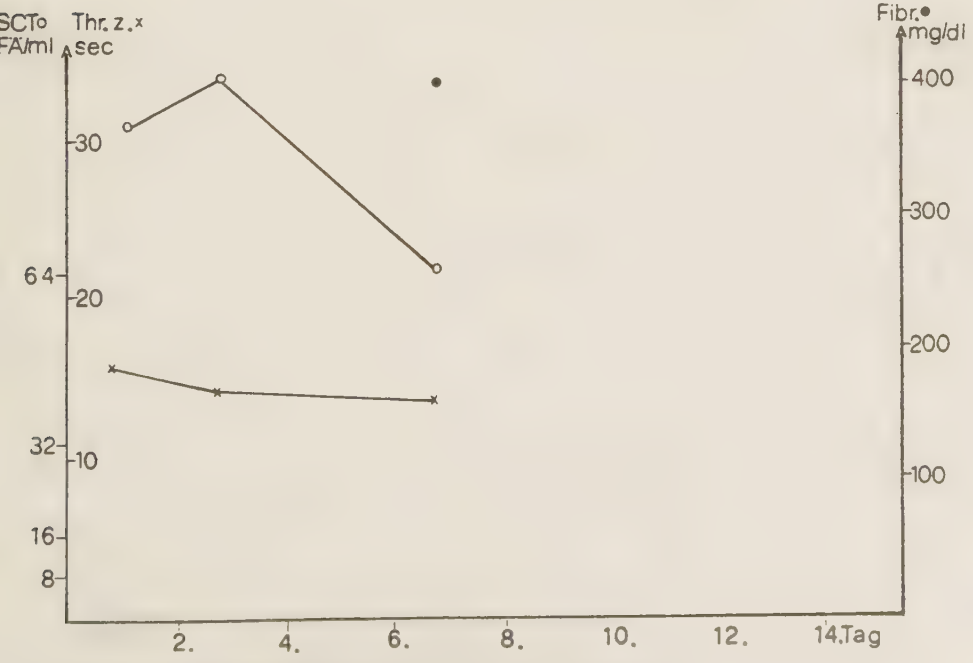

Abb. 67: Verlaufsuntersuchung Fall 4 Hund, Nocardiose

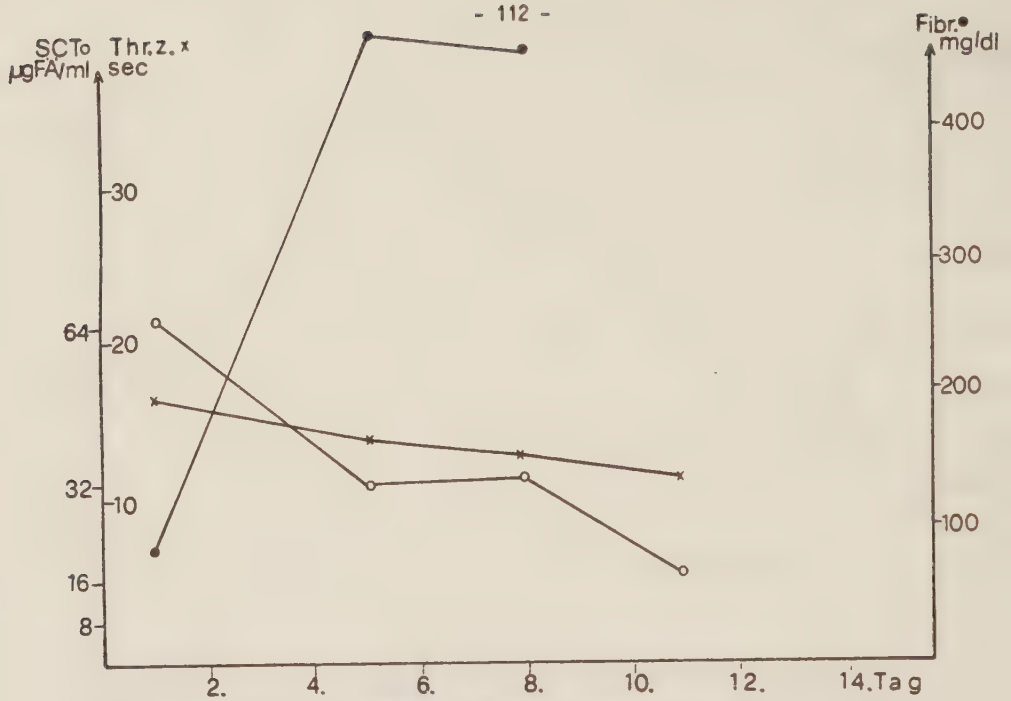

Abb. 68: Verlaufsuntersuchung Fall 7 Hund, Leukose

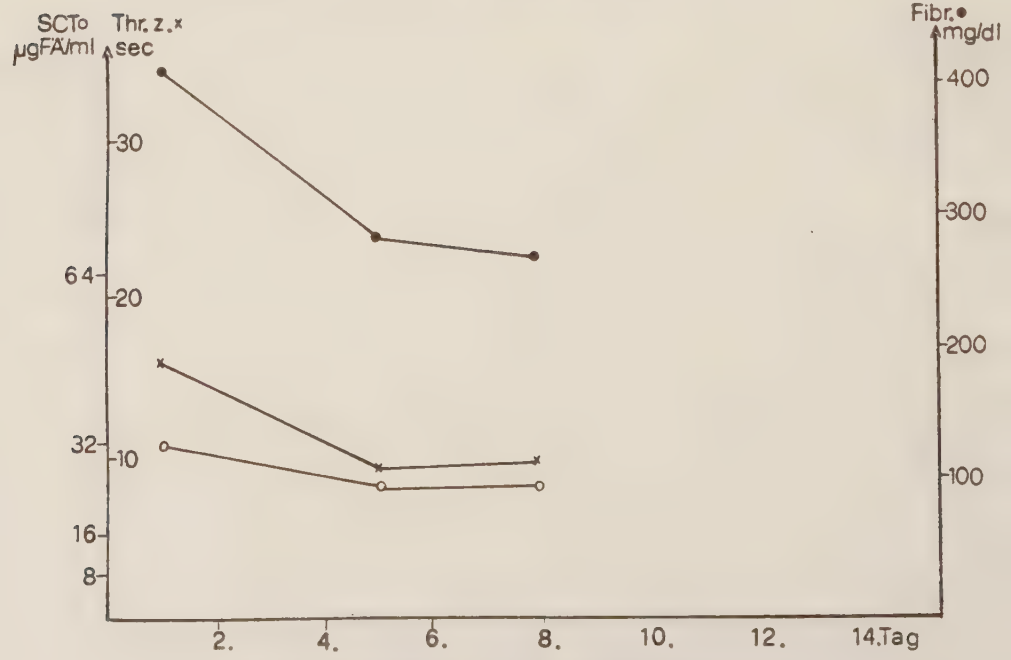

Abb. 69: Verlaufsuntersuchung Fall 8 Hund, Hepatopathie

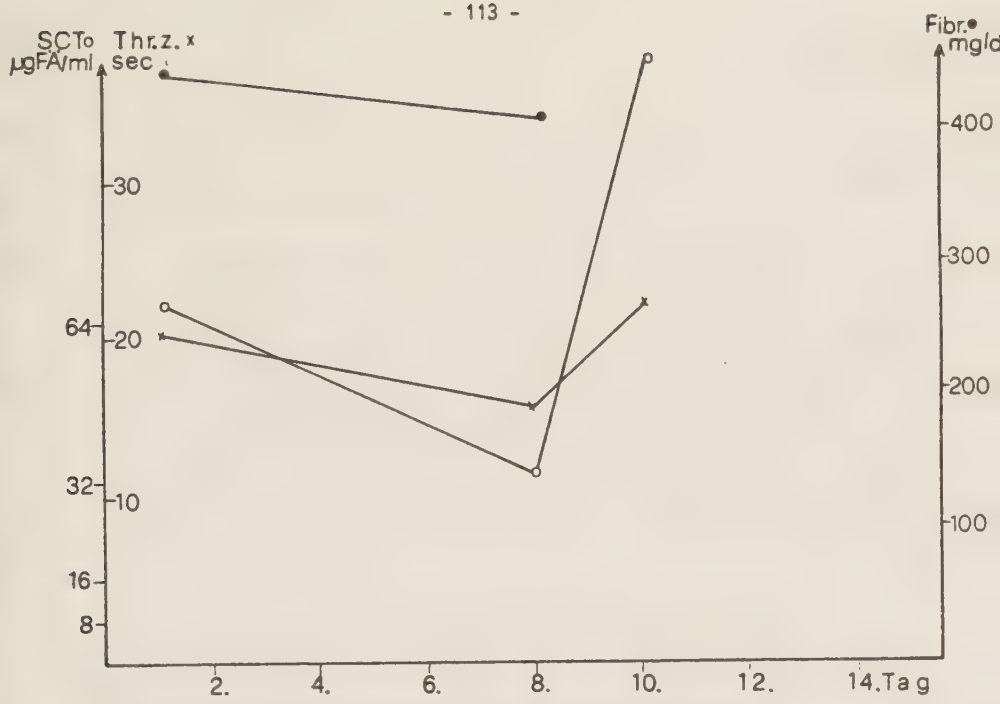

Abb. 70: Verlaufsuntersuchung Fall 1 Katze, Panleukopenie

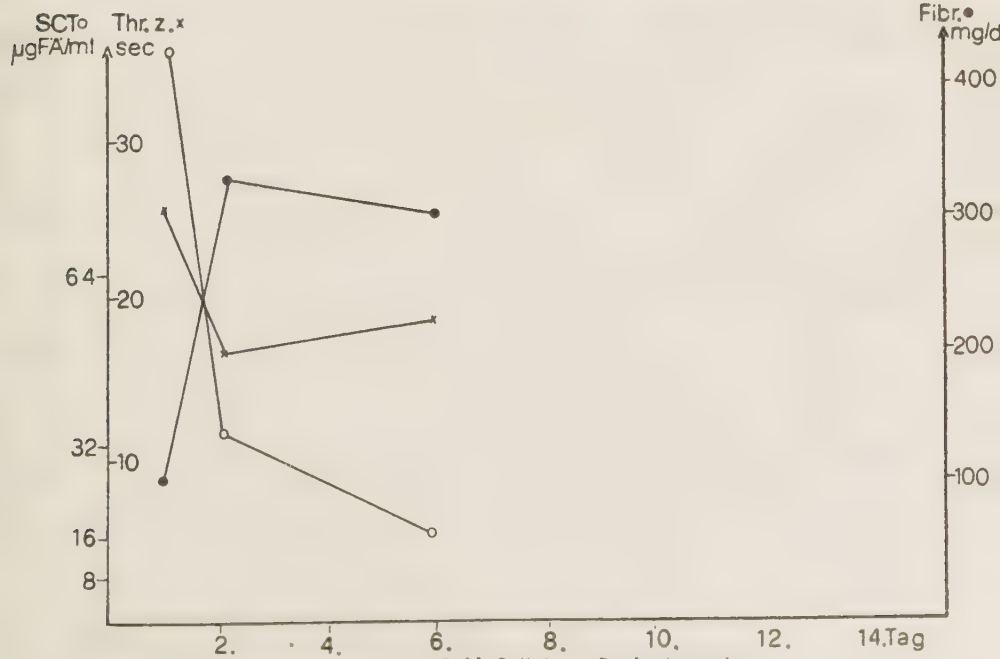

Abb. 71: Verlaufsuntersuchung Fall 3 Katze, Panleukopenie

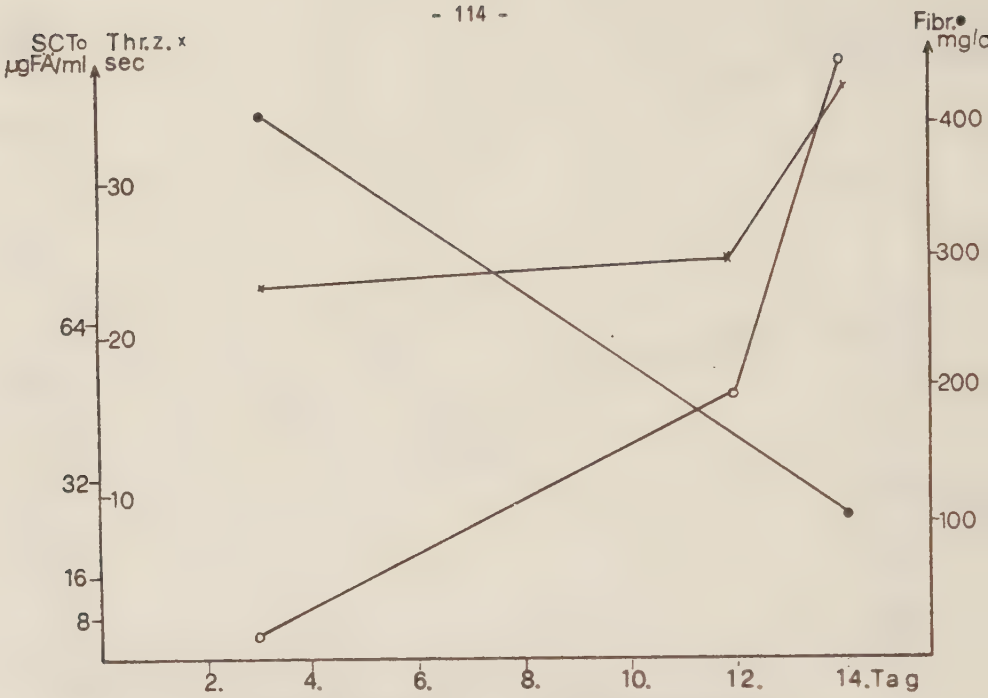

Abb. 72: Verlaufsuntersuchung Fall 3 Pferd, hämolytische Anämie

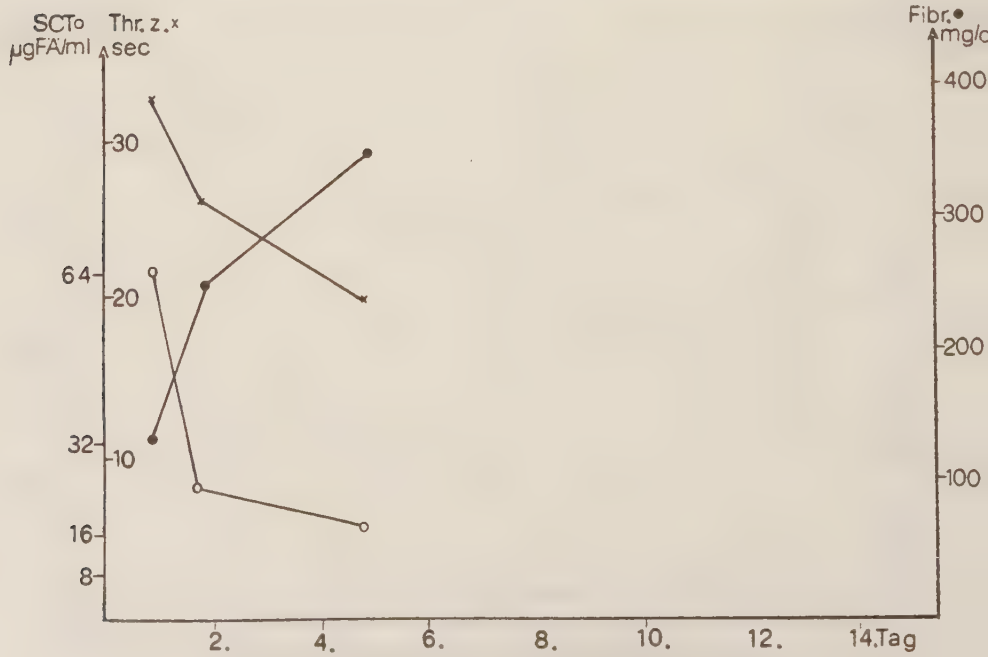

Abb. 73: Verlaufsuntersuchung Fall 4 Pferd, Colonobstipation

3. Diskussion

3.1. Referenzbereiche für gesunde Tiere

Die im Rahmen dieser Arbeit an gesunden Tieren ermittelten Mittelwerte ($\bar{x} \pm 2s$) stellen wegen der relativ geringen Probandenzahl keine "Normalwerte" dar. Ziel war die Erstellung von eigenen Referenzbereichen. Das ist für Gerinnungsanalysen nötig, da die Vergleichbarkeit von "Normalbereichen" verschiedener Untersucher problematisch ist. Gerade solche Untersuchungen hängen in starkem Maße von der Arbeitsweise, Methodik und den jeweils verwendeten Reagenzien ab. Es ist dringend erforderlich, daß jedes Labor seine eigenen Referenzbereiche ermittelt (Begemann und Harwerth, 1974; Barthels und Poliwoda, 1980; Hallmann, 1980).
Die hier vorliegenden Werte für gesunde Tiere stimmen mit den vorhandenen Literaturangaben größtenteils überein. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Tierarten halten sich innerhalb relativ enger Grenzen; die Werte bei Hunden und Katzen entsprechen einander weitgehend. Die Ergebnisse des SCT lassen den Schluß zu, daß physiologischerweise eine latente Gerinnung im Blut der Tiere abläuft, wie Lasch (1971) für den Menschen postuliert hat, denn bereits im gesunden Zustand sind im Blut FSP, Gerinnungsprodukte, zu finden. Die vorliegenden Resultate entsprechen den Literaturangaben zu diesem Thema (Cade und Robinson, 1975; Ferguson et al., 1980; Chen et al., 1981; Feldman et al., 1981; O'Rourke et al., 1982). Man kann davon ausgehen, daß sich bei den untersuchten Tieren das Gerinnungssystem in einer Art labilen Gleichgewichtszustands mit einem ständigen Umsatz von Gerinnungsfaktoren und Produkten der Fibrinolyse befindet. Dieser ständige Umsatz ist aber kein eindeutiger Nachweis für das Vorhandensein eines die Gefäßinnenwand auskleidenden Fibrinlacks, wie er früher von Lasch (1971) angenommen wurde, aber nicht nachgewiesen werden konnte. Aus der Tatsache, daß im zirkulierenden Blut stets eine gewisse Menge an FSP zu finden ist, kann gefolgert werden, daß erst ein erheblicher Anstieg von FSP ein Zeichen für eine Gerinnungsstörung im Sinne einer DIC mit oder ohne Hyperfibrinolyse ist.

Tab. 27: Vergleich der eigenen Ergebnisse für gesunde Tiere ($\bar{x} \pm 2s$) mit Literaturangaben

	Literaturangaben	Eigene Ergebnisse
	SCT (µg Fibrinogen Äquivalent/ml)	
Hund	113 Owen et al., 1971	6 - 18
	4 - 16 Madewell et al., 1980 Chen et al., 1981	
Katze	keine Angaben	6 - 16
Pferd	keine Angaben	5 - 15
	Fibrinmonmer-Test	
Hund	keine Angaben	bis maximal +
Katze	keine Angaben	bis maximal +
Pferd	keine Angaben	bis maximal +

(Fibrinmonomere werden normalerweise nicht oder nur in geringen Spuren im Blut gefunden. Die hier verwendete Methode wurde in der mir zugänglichen Literatur noch nie getestet.)

	Latex-Test (µg/ml)	
Hund	0 - 10 Madewell et al., 1980 Chen et al., 1981	0 - 10
Katze	0 - 10 Weiss et al., 1980 O'Rourke et al., 1982	0 - 10
Pferd	keine Angaben	0 - 10

Äthanoltest

Die Bildung eines Spinnwebsgerinnsels, ein positiver Ausfall und damit ein Vorhandensein von FM ist bei gesunden Tieren nicht zu erwarten (Hallmann, 1980).

Tab. 27 (Fortsetzung): Vergleich der eigenen Ergebnisse für gesunde Tiere ($\bar{x} \pm 2s$) mit Literaturangaben

	Literaturangaben	Eigene Ergebnisse
	Thrombinzeit (sec)	
Hund	7 - 12 Schalm et al., 1975 Kraft und Dürr, 1981	10 - 12
Katze	7 - 12 University of Davis, 1980 Kraft und Dürr, 1981	10 - 13
Pferd	7 - 12 DVG, 1982 20 - 24 Gerhards, 1981	17 - 22
	Reptilasezeit (sec)	
Hund	7 - 12 University of Davis, 1980 Kraft und Dürr, 1981	10 - 12
Katze	7 - 12 University of Davis, 1980 Kraft und Dürr, 1981	11 - 13
Pferd	7 - 15 University of Davis, 1980 DVG, 1982	20 - 23
	Fibrinogengehalt (mg/dl)	
Hund	380 Bergentz und Nilsson, 1961 University of Davis, 1980	250 - 450
Katze	100 - 400 University of Davis, 1980	150 - 300
Pferd	200 - 400 University of Davis, 1980 Gerhards, 1981	350 - 450

3.2. Ergebnisse bei erkrankten Tieren

Als direkter Nachweis für FSP ist der Staphylokokken-Clumping-Test (SCT) am besten geeignet, da hier FSP unmittelbar, d.h. über ihre Bindung an Staphylokokken bestimmt werden. Die Ergebnisse zeigen aber, daß erst relativ hohe Konzentrationen an FSP, also stark erhöhte Testergebnisse, eine Aussage über den Schweregrad der Erkrankung und ihre Auswirkungen auf das Gerinnungssystem zulassen (siehe Tab. 11 bis 13, 21 bis 26). Da der SCT die FSP direkt nachweist, ist er von veränderten Fibrinogenkonzentrationen unbeeinflußbar. Der Nachteil dieser Methode liegt in der schweren Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denen anderer Labors, was sich auch an den unterschiedlichen Angaben über Normalwerte in der Literatur erkennen läßt (Tab. 27) (Marder und Budzynski, 1975; Cade und Robinson, 1975; Chen et al., 1981). Die Resultate zeigen auch, daß der SCT hauptsächlich in der akuten Phase einer Gerinnungsstörung erhöhte Werte anzeigt, wenn also frühe Spaltprodukte auftreten (siehe Tab. 21 bis 23). Bei chronischen Fällen können zwar Thrombin- und Reptilasezeit verändert sein, die Werte für den SCT aber durchaus wieder sinken. Die Ergebnisse dieses Tests sollten immer zusammen mit den Ergebnissen aus den anderen Tests gesehen werden.
Der Fibrinmonomer-Test (FM) scheint in der hier verwendeten Form für die Tiermedizin anwendbar zu sein. Er kann zur Unterscheidung herangezogen werden, ob eher eine DIC oder Hyperfibrinolyse vorliegt, sollte aber ebenfalls in Verbindung mit weiteren Gerinnungstests beurteilt werden. Die Ergebnisse des FM-Tests korrelieren gut mit dem Äthanoltest, der auch den Gehalt an Fibrinmonomeren überprüft. Daher kann der aus der Humanmedizin stammende FM-Test auch in der Tiermedizin angewendet werden. Der Test sagt allerdings nur etwas über eine gesteigerte Gerinnungsaktivität aus, nicht aber über eine Hyperfibrinolyse. Vor allem zusammen mit dem Äthanoltest ermöglicht er eine Überprüfung des Fibrinmonomergehalts.

Nach den Untersuchungen von Chen et al. (1981) hat der Latex-Test nur eine bedingte Tauglichkeit für die Tiermedizin. Die eigenen und die Ergebnisse von Feldman et al. (1981) sowie von O'Rourke et al. (1981) zeigen dagegen deutlich, daß der Test zusammen mit dem SCT, der Thrombin- und Reptilasezeitbestimmung und der Feststellung des Fibrinogengehalts im Blut eine genaue Analyse über eine eventuell vorhandene Störung der Hämostase, insbesondere über das vermehrte Vorhandensein von FSP darstellt.
Die Werte für Thrombin- und Reptilasezeit liegen vor allem in Krankheitsfällen mit ungünstigem Verlauf erheblich über den Normalwerten. In solchen Fällen sind auch die Werte des SCT-Tests stark erhöht (siehe Tab. 11 bis 13, 21 bis 26). Da sie aber kein direktes Nachweisverfahren für FSP sind, sondern lediglich die Gerinnungsfähigkeit des Blutes messen, sind diese beiden Tests nur zusammen mit dem SCT zu einer genauen Aussage über eine Erhöhung des FSP-Spiegels im Blut fähig. Außerdem scheinen diese Bestimmungen von einem hohen Fibrinogengehalt im Blut beeinflußbar (Tab. 11 bis 13), denn Thrombin- und Reptilasezeit sind in Fällen mit vermehrtem Fibrinogengehalt trotz hoher Werte des SCT und des Latex-Tests oft nur geringgradig verlängert. Aus den erwähnten Gründen sollte eine Veränderung des Fibrinogenspiegels immer im Zusammenhang mit den anderen Untersuchungsergebnissen gesehen werden, da diese von der Fibrinogenkonzentration abhängig sein können. Eine Erhöhung der Fibrinogenwerte ist bei Erkrankungen wie DIC und Hyperfibrinolyse möglich. Es steigen aber sowohl FSP als auch Fibrinogen an (Bergentz und Nilsson, 1961). Eine gesteigerte Gerinnungsaktivität muß also nicht unbedingt zu einem rapiden Fibrinogenverbrauch führen (Itteryah et al., 1979). Der Organismus kann auf einen Verbrauch des Fibrinogens mit einer Steigerung der Synthese reagieren. Eine Hypofibrinogenämie darf nicht bei jeder Umsatzstörung erwartet werden (Largo et al., 1976; Hamilton et al., 1978).

Es muß betont werden, daß die hier zu beurteilenden Testergebnisse stets zusammen betrachtet werden müssen und daß eine Erhöhung der Konzentration des einen Stoffes die Messung des anderen beeinflussen kann. Auf diese Möglichkeit weisen auch Emeis et al. (1981) hin.

Der Nachweis von FSP ist bei allen Erkrankungen sinnvoll und nötig, bei denen eine Gerinnungsstörung im Sinne einer DIC mit oder ohne Hyperfibrinolyse zu befürchten ist. In vielen Fällen sind FSP erhöht, ohne daß andere Gerinnungsparameter verändert sind. Das läßt den Schluß zu, daß für die Diagnosestellung von Gerinnungsstörungen der Nachweis von FSP außerordentlich wichtig ist. Die üblichen "globalen" Gerinnungsanalysen sind damit nicht ausreichend sensitiv, um auf Koagulopathien hinzuweisen. Allerdings ist eine Erhöhung der FSP nicht notwendigerweise beweisend für eine DIC, sondern eher für eine gesteigerte Fibrinolyseaktivität. Auf diese Verhältnisse weisen auch Hamilton et al. (1978) hin. Es muß bei jeder Gerinnungsaktivierung aber bedacht werden, daß mit der Gerinnung immer auch die Fibrinolyse angeregt wird. Wenn es zu einer DIC gekommen ist, sind folglich FSP ebenfalls vermehrt vorhanden. Das ergeben auch die Untersuchungen von Kowalski et al. (1965), Sharp (1977), Itteryah et al. (1979) und Maggio (1982).
Die Verlaufsuntersuchungen (Tab. 21 bis 23) verdeutlichen, daß es auch nach Abklingen der hochakuten Phase der Krankheit, also in der Phase der Rekonvaleszenz, zu einem Anstieg der FSP kommen kann. Das ist damit zu erklären, daß erhöhte FSP-Werte eigentlich nur ein Zeichen dafür sind, daß irgenwann einmal Fibrin in der Blutbahn entstanden ist, das jetzt abgebaut wird. Wenn FSP im perakuten Krankheitsstadium erhöht sind (hier SCT, Thrombinzeit, Reptilasezeit und Latex-Test relevant), so handelt es sich sicher um ein dramatisches Geschehen, das auch therapeutisch berücksichtigt werden muß.

Erkrankungen, bei denen eine FSP-Bestimmung aus diagnostischer und therapeutischer Hinsicht sinnvoll ist, sind:
Hund
Staupe, Parvovirose, hämorrhagische Enteritiden, Leukosen, Karzinome, Hepatopathien, Schockzustände;

Katze
Panleukopenie, feline infektiöse Peritonitis, Leukose, Karzinome, Hepatopathien, Schockzustände;

Pferd
perakute Kolik, vor allem mit Endotoxinschock, Hepatopathien.

Betrachtet man die Korrelationen, die sich für die einzelnen Tests bei den verschiedenen Erkrankungen ergaben, so wird deutlich, daß besonders zwischen Thrombin- und Reptilasezeit eine relativ hohe Korrelation besteht ($p \leq 5$ %, $r > 0{,}5$; siehe Tab. 18 bis 20). Diese beiden Tests korrelieren in den meisten Fällen mit den Ergebnissen des SCT positiv, d.h. bei einer erhöhten Thrombin- bzw. Reptilasezeit kann auch mit erhöhten SCT-Werten gerechnet werden. Die gute Korrelation zwischen diesen Tests ist auf die Ähnlichkeit der Testprinzipien zurückzuführen, man kann sich also auf einen Test beschränken. Wenn man die Korrelation des SCT mit den anderen Tests beurteilt, muß man beachten, daß der SCT vor allem die frühen Fragmente X und Y nachweist, der Latex-Test besonders die Fragmente D und E, Thrombin- und Reptilasezeit durch die Fragmente X, Y, D und E beeinflußt werden. Das bedeutet also, daß der SCT normale Werte ergeben kann, während Thrombin- und Reptilasezeit verlängert sind. Das gilt vor allem dann, wenn die Fibrinolyseaktivierung bereits längere Zeit zurücklag, folglich eher die Fragmente D und E zu finden sind. Allerdings werden Mikrothromben, die nach einer Aktivierung des Gerinnungssystems immer entstehen, auch nach der akuten Phase abgebaut, es entstehen daher FSP in der Rekonvaleszenz ebenso wie zu Beginn.
Zwischen dem Latex-Test und dem SCT besteht meistens eine positive Korrelation, wogegen die Korrelation von Latex-Test und Thrombin- bzw. Reptilasezeit meist schlechter ist. Der Latex-Test ist allein nicht aussagekräftig.
Der FM- und Äthanol-Test sind Nachweisverfahren für Fibrinmonomere, die aber nicht immer gleichzeitig mit FSP erhöhte Konzentrationen aufweisen. Dies trifft vor allem dann zu, wenn es sich um einen eher hyperfibrinolytischen Zustand handelt, bei dem FSP, nicht aber Fibrinmonomere erhöht sind. Fibrinmonomere dagegen sind in der hochakuten Phase einer DIC vermehrt vorhanden. Korrelationen zwischen FM- bzw. Äthanol-Test und den Tests für FSP sind nur dann zu erwarten,

wenn Fibrinolyse und Gerinnung gleichzeitig vorkommen.
Der Fibrinogenspiegel im Blut ist zu den für den FSP-Nachweis relevanten Tests dann negativ korreliert, wenn es zu einem starken Abfall des Fibrinogens im Verlaufe einer DIC gekommen ist. Da, wie schon erwähnt, Fibrinogen auch erhöht sein kann, sind positive Korrelationen möglich. Ein Zusammenhang zwischen Fibrinogenkonzentration und Fibrinmonomer-Test läßt sich nicht herstellen.

Zusammenfassend soll noch einmal dargestellt werden, was die einzelnen Tests aussagen:

SCT	vor allem in der Anfangsphase von Gerinnungsstörungen und bei überwiegender Fibrinolyse erhöht, direkter Nachweis von FSP, besonders Fragmente X und Y;
FM	vor allem bei überwiegender Gerinnungsaktivität und überwiegender DIC erhöht, weist ausschließlich Fibrinmonomere nach;
Latex-Test	vor allem in der späteren Phase von Gerinnungsstörungen und bei überwiegender Fibrinolyse nach der akuten Phase erhöht; direkter Nachweis vor allem für Fragmente D und E;
Thrombinzeit, Reptilasezeit	vor allem bei überwiegender Fibrinolyse erhöht, durch Fibrinogenspiegel beeinflußbar, indirekter Nachweis von FSP;
Fibrinogen	bei überwiegender DIC erniedrigt, in Spätphase reaktive Erhöhung des Spiegels möglich;
Äthanol-Test	vor allem bei überwiegender Gerinnungsaktivität erhöht, spezifisch für Fibrinmonomere.

Die Verlaufsuntersuchungen zeigen, daß sich die Werte nach einer erfolgreichen Therapie normalisieren. Da aber das fibrinolytische System nach der Gerinnungsaktivierung einsetzt, d.h. FSP sind erst dann vorhanden, wenn durch eine DIC entstandene Mikrothromben abgebaut werden, ist ein FSP-Anstieg am zweiten oder dritten Tag des Klinikaufenthalts möglich. In einigen Fällen zeigt sich, daß es am Beginn einer Gerinnungsstörung zu einem Verbrauch des Fibrinogens kommt, der Fibrinogenspiegel sich aber innerhalb kurzer Zeit wieder normalisiert; möglicherweise verhindert eine anschließende Hyperfibrinogenämie eine weitere Manifestation einer DIC.
Weiter zeigen die Verlaufsuntersuchungen, daß eine starke Erhöhung der Werte des SCT vor allem im perakuten Stadium zu erwarten ist, wenn die Fragmente X und Y vorhanden sind. Allerdings scheinen auch die Fragmente D und E in diesem Stadium vorhanden zu sein, da der Latex-Test ebenfalls ein positives Ergebnis bringt. Die Resultate des SCT bleiben bis zur Heilung erhöht, wenn es durch eine DIC zur Bildung von Mikrothromben gekommen ist und diese erst nach einer akuten Phase abgebaut werden.

3.3. Die Tests in der Praxis

Die hier beschriebenen und untersuchten Methoden zeichnen sich durch ihre gute Durchführbarkeit in der Praxis aus. Da sie relativ schnell und zuverlässig Informationen über Hyperkoagulabilität und Fibrinolyse zu geben vermögen, sind sie mit den bei Gerinnungsstörungen zusätzlich auszuführenden Globaltests (PTT, Quick) sowie der Thrombozytenzählung geeignet, einen schnellen Einblick in den Gerinnungsstatus zu geben. Ein rechtzeitiges Erkennen von Störungen wie DIC und Hyperfibrinolyse ist wichtig für die Prognose und Therapie. Die Tests sollten daher vor allem bei perakut verlaufenden Krankheiten und in chronischen Fällen, bei denen nach den Ergebnissen mit Gerinnungsstörungen zu rechnen ist, durchgeführt werden.

Erkrankungen, bei denen FSP bestimmt werden sollten, sind bei Hund, Katze und Pferd:

perakute Krankheitsbilder

Septikämien, bakterielle Infektionen mit gram-negativen Keimen, Staupe des Hundes, Hepatitis contagiosa canis, Parvovirose, Panleukopenie der Katze, Kolik des Pferdes mit perakuter Symptomatik und Endotoxinschock, alle Schockzustände;

chronische Krankheitsbilder

Tumorosen, Leukosen, Nephropathien, Hepatopathien, Urämie.

Für den praktischen Gebrauch der Tests ist es wichtig, daß jedes Labor seine eigenen Referenzwerte erstellt, da diese im Vergleich mit anderen Labors unterschiedlich sein können.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollten verschiedene Testverfahren zum Nachweis von Fibrinogen- und Fibrin-Spaltprodukten im Blut von Hund, Katze und Pferd auf ihre Anwendbarkeit geprüft werden:

- Staphylokokken-Clumping-Test
- Latex-Test
- Thrombin- und Reptilasezeit-Bestimmung.

Zur Bestimmung von Fibrinmonomeren wurden der Fibrinmonomer-Test und Äthanol-Gelierungs-Test durchgeführt. Ferner wurde der Fibrinogen-Gehalt festgestellt.

Ziel der Untersuchungen war es, zuerst bei gesunden Tieren Referenzbereiche zu erhalten. Es zeigte sich, daß bei den untersuchten Tierarten physiologischerweise FSP im Blut vorhanden sind.

Die Untersuchung von Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern ergab, daß FSP in bestimmten Fällen vermehrt im Blut zu diagnostizieren sind. Diese Erkrankungen sind:

- verschiedenene virale und bakterielle Infektionskrankheiten (Staupe des Hundes, ansteckende Leberentzündung des Hundes, Parvovirose, Panleukopenie der Katze, feline infektiöse Peritonitis);
- Schock unterschiedlicher Genese,
- tumoröse Erkrankungen,
- Leukosen,
- Sepsis,
- Hepato- und Nephropathien.

Bei diesen Krankheiten handelt es sich häufig um schwere Erkrankungen mit perakuter Symptomatik.

Die Resultate zeigen, daß FSP nicht nur in der Anfangsphase einer Gerinnungsstörung, sondern auch in der Phase der Rekonvaleszenz vermehrt im Blut vorhanden sein können.

Die am besten geeigneten Testverfahren zum Nachweis von FSP sind der Staphylokokken-Clumping-Test als direkter Nachweis für FSP in der frühen Phase der Gerinnungsstörung (Fragmente X und Y) und die Thrombinzeit-Bestimmung als indirekter Nachweis.

Die Untersuchungen ergaben ferner, daß der Fibrinogenspiegel und der Gehalt an Fibrinmonomeren nicht unbedingt mit dem FSP-Spiegel korrelieren.

Die geprüften Methoden stellen eine wertvolle Ergänzung des routinemäßig erstellten "globalen Gerinnungsprogramms" zur Erkennung fibrinolytischer Vorgänge bei schweren Erkrankungen mit eventuellen Gerinnungsstörungen dar.

VI. Summary

The Determination of Fibrinogen and Fibrin Degradation Products in Dogs, Cats and Horses

The present study was undertaken to test the practicability of different methods for the detection of fibrinogen and fibrin degradation products in the blood of dogs, cats and horses.
The tests chosen were:
- staphylococcal clumping test
- latex test
- determination of the thrombin- and reptilase time.

For determination of fibrinmonomers the fibrinmonomer test and the ethanol gelling test were applied. The fibrinogen content was also determined.
In a first examination the ranges of the tests for normal animals were determined. The results indicate that the examined species normally have small amounts of FDP in their blood.
The examinations of patients with different diseases indicate that in certain cases FDP were to be increased.
These diseases are:
- different viral and bacterial infections (distemper of the dog, infectious hepatitis of the dog, parvovirosis, panleukopenia of the cat, feline infectious peritonitis),
- shock from various causes,
- tumors,
- hepatopathy and nephropathy.

It can be said that such diseases often are severe illnesses with peracute symptoms.
The results show that FDP are not only increased in the beginning of coagulation disorders, but also can be elevated when the patient is recovering.
The tests best practicable are the staphyloccocal clumping test which detects FDP in the early stage of coagulation disorders (fragments X and Y) directly and the determination of the thrombin time as an indirect test.
Furthermore the examniations showed that fibrinogen and fibrinmonomer levels are not necessarily correlated with the FDP level.
The tests used in this study are a helpful supplement for recognizing fibrinolytic activities to the "global coagulation determinations" used in cases of severe diseases with possible coagulation disorders.

VII. Literaturverzeichnis

Aasen, A.O., J. Dale, K. Ohlsson, M. Gallimore (1978):
Effects of slow intravenous administration of endotoxin on blood cells and coagulation.
Eur. Sur. Res. 10, 194-205

Al-Mondhiry, H. (1975):
Disorders of hemostasis in acute leukemia.
Clin. Bul. 5, 51-66

Al-Mondhiry, H., V. McGarvey, K. Leitzel (1983):
Interaction of human tumor cells with human platelets and coagulation.
Throm. Haemost. 50 (3), 726-730

Arocha-Pi'nango, C.L., J. Perales, Z. Carwajal (1981):
Studies on the degradation of fibrinogen by the proteolytic enzymes from the larvae of Lanoma achelous.
Throm. Haemost. 45 (3), 233-236

Asturp, T. (1961):
Physiology of fibrinolysis.
Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 1 ad Vol. VI, 47-59

Barthels, M. und H. Poliwoda (1980):
Gerinnungsanalysen: Interpretation, Schnellorientierung, Therapiekontrolle, 2. Auflage.
Verlag Thieme, Stuttgart

Begemann, H. und H.G. Harwerth (1974):
Praktische Hämatologie, 6. Auflage.
Verlag Thieme, Stuttgart

Bell, W.R., C.M. Kessler, R.R. Townsend (1983):
Stimulation of fibrinogen biosynthesis by fibrinogen fragments D and E.
Brit. J. Haemat. 53, 599-610

Bergentz, S.E. und I.M. Nilsson (1961):
Effect of trauma on coagulation and fibrinolysis in dogs.
Acta Chir. Scan. 122, 21-29

Bertaglia, E., P. Belmonte, U. Vertolli, M. Azurro, D. Martinez (1983):
Bleeding in cirrhotic patients: a precipitating factor due to intravascular coagulation or hepatic failure.
Haemost. 13, 328-334

Breddin, K. (1971):
Verhalten der Thrombozyten im Schock.
Med. Welt 22 (29/30), 1165-1166

Cade, C.F. und T.F. Robinson (1975):
Coagulation and fibrinolysis in the dog.
Can. J. Comp. Med. 39, 296-299

Catt, K.J., J. Hirsh, D.J. Castelan, H.D. Niall, G.W. Tregear (1968):
Fibrinogen and its proteolysis products.
Throm. Haemost. 25 (1), 1-6

Chen, J.P., H.T. Hutchinson, L.B. Nanninga, M.M. Guest (1975):
Characterisation of the terminal degradation products of fibrinogen by plasmin.
Biochem. Biophys. Acta 386, 69-79

Chen, J.P., T.K. Williams, A.M. Legendre (1981):
Comparison of hemagglutination inhibition, staphylococcal clumping and latex aggregation test for canine fibrinolytic degradation products.
Am. J. Vet. Res. 42 (12), 2049-2052

Chesterman, C.N. (1975):
The fibrinolytic system and hemostasis.
Thromb. Diathes. Haemorrh. 34, 368

Chi, D.S. und J.P. Chen (1976):
Comparative sensitivity of two hemagglutination inhibition immunoassays for the fibrinolytic degradation products in human serum.
Throm. Haemost. 35, 423- 435

Davie, E.W. und O.D. Ratnoff (1964):
Waterfall sequence for intrinsic blood clotting.
Science 145, 1310-1327

Deutsch, E. (1973):
Blutgerinnung und Operation.
Urban-Schwarzberg-Verlag, München-Berlin-Wien

Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft (1982):
- Fachgruppe Innere Medizin -
Arbeitswerte in der Laboratoriumsdiagnostik beim Pferd.
Prakt. Tierarzt 63, 206-207

Dube, B., M.V. Misra, D. Nayadmma (1979):
Canine shock: irreversibility and coagulation.
Am. Sur. 45 (6), 402-406

DVG (1982):
siehe unter Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft

Elms, M.J., J.H. Bunce, P.G. Bundesson, D.B. Rylatt, A.J. Webber, P.P. Masi, A.V. Whitaker (1983):
Measurement of crosslinked fibrin degradation products: an immunoassay using monoclonal antibodies.
Throm. Haemost. 50 (2), 591-594

Emeis, J.J., J. Lindeman, W. Nieuwenhuizen (1981):
Immunoenzyme histochemical localisation of fibrinogen degradation products in tissues.
Am. J. Pathol. 103 (3), 337-344

Engel, A. (1966):
Activation of trypsinogen and plasminogen by thrombin preparations.
Biochemistry 5, 153

Feldman, B., B.R. Madewell, S. O'Neil (1981):
Disseminated intravascular coagulation: Antithrombin, plasminogen and coagulation abnormalities in 41 dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 179 (2), 151-155

Ferguson, E.W., L.L. Bernier, G.P.Shaughness, J. Boucher (1980):
Fibrinolytic activity without fibrinogenolysis during long-distance-racing in horses.
J. Appl. Physiol. 50 (2), 245-249

Fischer, M., P. Gauss, A. Weissmann, E. Chowanetz (1973):
Störungen der Blutgerinnung und Hämostase bei chirurgischen Eingriffen.
Wien. Ärztl. Wschr. 5, 97-101

Fisher, S., A.P. Fletcher, N. Alkjaersig, S. Herry(1967):
Immunoelectrophoretic characterisation of plasma fibrinogen derivatives in patients with pathological proteolysis.
J. Lab. Clin. Med. 1, 903-921

Fracasso, J.F. und A.M. Rothschild (1983):
Fibrinolytic activity evoked by E. coli endotoxin in the rat.
Thromb. Haemost. 50 (2), 557-559

From, A.H., W.W. Spink, D. Knight, H. Gewurz (1975):
Significance of intravascular coagulation in canine endotoxin shock.
Infect. Immun. 11 (5), 1010-1013

Gaffney, P.J. (1973):
Subunit relationships between fibrinogen and fibrin degradation products.
Throm. Res. 2, 201-218

Gaffney, P.J. (1977):
Structure of fibrinogen and fibrin degradation products.
Brit. Med. Bull. 33 (3), 245-252

Gaffney, P.J., M. Brasher, D.A. Lane (1972):
Subunit structure of plasmin induced degradation products of crosslinked fibrin.
Biochimica Biophysica Acta 295, 308-313

Gaffney, P.J., D.A. Lane, V.V. Kakkar, M. Brasher (1975):
Characterisation of a soluble D-Dimer-E-complex in crosslinked fibrin digests.
Throm. Res. 11, 31-41

Garcia-Barreno, P., J.L. Balibrea, P. Aparicio (1978):
Blood coagulation changes in shock.
Surg. Gynec. Obstet. 147, 6-12

Garvey, M.B. und J.M. Black (1972):
The detection of fibrinogen/fibrin degradation products by means of antibody coated latex particles.
J. Clin. Pathol. 25, 680-682

Gerhards, H. (1982):
Umsatzstörungen im Hämostasepotential des Pferdes.
Dissertationsschrift, Hannover

Gerbig,T., W. Kraft, I. Kraft (1977):
Die kaolinaktivierte partielle Thromboplastinzeit (PTT) der gesunden Katze und die Kontrolle der Heparinwirkung.
Kleintierpraxis 22, 293-296

Gersmeyer, E.F. und E.C. Yasargil (1978):
Schock und hypotone Kreislaufstörungen: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie, 2. Auflage.
Verlag Thieme, Stuttgart

Göbel, E.A. (1976):
Diagnose akuter erworbener Gerinnungsstörungen und ihre Therapie.
Anästhesist 25, 449-453

Goldston, R.R., J. Seybold, R.D. Wilkes (1982):
Hemostasis/coagulation: a clinical approach to bleeding disorders.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 77 (8), 1165-1170

Greene, C.E. (1975):
DIC in the dog: a review.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 11, 674-687

Greene, C.E., E. Meriwether, L.M. Herm (1982):
Activated partial thromboplastin time and activated coagulation time in monitoring heparinized cats.
Am. J. Vet. Res. 43 (8), 1473-1477

Hallmann, L. (1980):
Klinische Chemie und Mikroskopie, 2. Auflage.
Verlag Thieme, Stuttgart

Hamilton, P.J., A.L. Stalker, A.S. Douglas (1978):
Disseminated intravascular coagulation: a review.
J. Clin. Pathol. 31, 609-619

Hardaway, R.M. (1967):
Disseminated intravascular coagulation in experimental and clinical shock.
Am. J. Card. 20, 161-173

Hardaway, R.M. (1971):
Disseminated intravascular coagulation.
Thromb. Diath. Haemorrh. 46, 209-228

Hardaway, R.M., W.R. Brewster, M.J. Elowitz (1966):
The influence of acidosis and vasoconstriction on DIC.
Surgery 59, 804-811

Hardaway, R.M., R.S. Dixon, E.F. Foster, B.L. Karabin, T. Meyers, F.D. Sciffre (1975):
The effect of hemorrhagic shock on DIC.
Publication of the Trauma Center, El Paso, Texas, USA

Hardaway, R.M., M.J. Elowitz, W.R. Brewster, D.N. Houchin (1965):
The influence of extracorporeal handling of blood on hemorrhagic shock.
Exper. Med. Sur. 87, 41-47

Hardaway, R.M., D.G. McKay, J.H. Williams (1954):
Lower nephron nephrosis (ischuremic nephrosis).
Am. J. Sur. 87, 41-47

Hardaway, R.M., R.E. Neimes, J.W. Burns, H.P. Mock, P.T. Trenchak (1962):
Studies on the role of intravascular coagulation in irreversible hemorrhagic shock.
Ann. Surg. 155, 241-250

Harms, D. (1971):
Postmortale Fibrinolyse beim Menschen.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

Hartig, F. (1975):
Pathomorphologie bei unterschiedlich erworbener Störung der Eukoagulabilität des Blutes bei verschiedenen Tierspezies.
Habilitationsschrift, Gießen

Hawiger, J., S. Niewiarowski, V. Gurewich, D.P. Thomas (1970):
Measurement of fibrinogen and fibrin degradation products in serum by staphylococcal clumping.
J. Lab. Clin. Med. 1, 93-107

Heene, D. (1968):
Methodik zur Feststellung der disseminierten intravasalen Gerinnung.
Bibl. Haematol. 32, 250-271

Heinrichs, C. (1980):
Zu Fragen der gerinnungsphysiologischen Untersuchung an einer chirurgischen Klinik.
Zbl. Chir. 105, 481-494

Hellinger, J., G. Sturm, G. Oltmanns, E. Heuse, W. Schuh (1975):
Untersuchung der Blutgerinnung und Thrombozyten im reversiblen hämorrhagischen Schock.
z. Exper. Chir. 8, 185-189

Hijikata, A., M. Hirata, H. Kitaguchi (1980):
Effect of proteases on plasminogen activator release from isolated perfused dog leg.
Throm. Res. 20, 221-231

Hjort, F. (1966):
Continuous intravascular clotting: fact or myth.
Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 20, 15-38

Hoffmann, R. (1973a):
Syndrome disseminierter intravaskulärer Gerinnung bei Haustieren.
Habilitationsschrift, Gießen

Hoffmann, R. (1973b):
Verbrauchskoagulopathie bei spontaner Panleukopenie der Haus- und Wildkatzen.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 4, 73-75

Hoffmann, R. (1974):
Disseminierte intravaskuläre Gerinnung bei Haustieren.
Tierärztl. Praxis 2, 375-381

Hoffmann, R. (1976):
Pathophysiologie der disseminierten intravasalen Gerinnung.
Beihefte zum Zentralblatt für Veterinärmedizin: Fortschritte in der Veterinärmedizin, Nr. 24

Huth, H (1969):
Experimentelle Verbrauchskoagulopathie nach i.v.-Zufuhr von Fett und Endotoxin.
Thromb. Diath. Haemorrh. 17, 129-143

Itteryah, T., N. Weidner, R.D. Wochner, L.A. Sherman (1979):
Effect of fibrin degradation products and thrombin on fibrinogen synthesis.
Brit. J. Haemat. 43, 661-668

Jain, N.C., B.R. Madewell, R.E. Weller, M.C. Geissler (1980):
Clinicopathological findings and cytochemical characterisation of myelomyelotic leukemia in five dogs.
J. Comp. Path. 23, 100-104

Kätzel, R., H.P. Brunner, A. Bohr (1981):
Vergleichende Fibrinogenbestimmung bei artifizieller In-vitro - Fibrinogenolyse unter Berücksichtigung von Fibrinogen-Spaltprodukten.
Z. Med. Lab. Diagn. 22, 138-143

Kasemir, H. (1971):
Der immunologisch ausgelöste Schock.
Med. Welt 22 (29/30), 1166-1169

Kessler, C.M. und M.L. Thompson (1977):
Effect of purified homologous thrombin and fibrinogen degradation products on the rate of fibrinogen synthesis in rabbits.
Clin. Res. 25, 477A

Kirk, R.W. (1980):
Current Veterinary Therapy, VII Edition.
Saunders Company, Philadelphia, USA

Kisker, C.D. und R. Rush (1971):
Detection of intravascular coagulation.
J. Clin. Invest. 50, 2235-2241

Kline, D. (1971):
Physiology of fibrinolysis.
Publication of the Department of Physiology, University of Cinncinati, Medical College, Ohio, USA

Kline, D.und B. Fishman (1961):
Improved procedure for the isolation of plasminogen.
J. Biol. Chem. 236, 3232

Kowalski, G., A.Z. Budzynski, M. Kopeć, Z.S. Latallo, B. Lipinski (1965):
Circulation of fibrinogen degradation products in dog after intravenous thrombin infusion.
Throm. Haemost. 23, 76-87

Kraft, W. (1973):
Das Thrombelastogramm der gesunden Katze und die Behandlung der Verbrauchskoagulopathie bei Panleukopenie.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 86, 394-396

Kudryk, B., D. Robinson, D. Netr'e, B. Hessel, M. Blomback, B. Blomback (1982):
Measurement in human blood of fibrinogen/fibrin fragments containing the B-beta 15-42 sequence.
Throm. Res. 25 (3), 277-291

Lane, D.A., F.E. Preston, V.A. van Ross, V.V. Kakkar (1978):
Characterisation of serum fibrinogen and fibrin degradation fragments produced during disseminated intravascular coagulation.
Brit. J. Haem. 40, 609-615

Lane, D.A., M.F. Scully, V.V. Kakkar (1976):
A method for characterisation of serum fibrinogen and fibrin degradation products.
Throm. Res. 9, 191-200

Largo, R., V. Heller, P.W. Straub (1976):
Detection of soluble intermediates of the fibrinogen/fibrin conversion using erythrocytes coated with fibrin monomers.
Blood 47 (6), 991-1001

Lasch, G. (1971):
Gibt es latente Gerinnung?
Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 50, 87-98

Lasch, G. und D. Heene (1968):
Methoden zur Untersuchung des Blutgerinnungs- und Fibrinolysesystems.
Internist 9, 42-48

Lasch, G., D. Heene, C. Müller-Eckhard (1975):
in: Begemann: Klinische Hämatologie: Hämorrhagische Diathesen.
Verlag Thieme, Stuttgart

Lasch, G. und L. Róka (1953):
Zur Prothrombinbildung in der Leber.
Hoppe-Seylers zur Physiologischen Chemie 294, 30-34

Leander, L. (1968):
Coagulation and fibrinolysis in dogs after massive hemorrhage.
Acta Chir. Scan. 134, 597-605

Lewis, D. (1973):
Staphylococcal clumping.
Throm. Res. 3 (4), 419-424

Lipinski, B., Z. Wegrzynowicz, A.Z. Budzynski, M. Kopeć, Z.S. Latallo, E. Kowalski (1967):
Soluble unclottable complexes formed in the presence of FDP during the fibrinogen-fibrin-conversion and their potential significance.
Throm. Haem. 23 (2), 65-77

van de Loo, J. (1973):
Leistungsfähigkeit und Grenzen von Funktionsprüfungen des fibrinolytischen Systems.
Internist 14, 170-174

Madewell, B.R., B. Feldman, S. O'Neil (1980):
Coagulation abnormalities in dogs with neoplastic disease.
Throm. Haemost. 44, 35-43

Maggio, L. (1982):
DIC bei Tieren.
Vortrag Regionale Arbeitstagung Süd, Fachgruppe Kleintiere, DVG, Würzburg

Marder, V.J. und A.Z. Budzynski (1974):
Degradation products of fibrinogen and crosslinked fibrin: projected clinical applications.
Thromb. Diath. Haemorrh. 33, 49-56

Marder, V.J. und A.Z. Budzynski (1975):
Data for defining fibrinogen and its degradation products.
Thromb. Diath. Haemorrh. 33, 199-207

Marder, V.J., H.J. James, S. Sherry (1969):
The purification of fibrinogen degradation products by pevikon bloc electrophoresis.
Throm. Haem. 15, 234-239

Marder, V.J. und R.N. Shulman (1969a):
High molecular weight derivatives of human fibrinogen produced by plasmin: I. Physicochemical and immunological activity.
J. Biol. Chem. 244, 2111-2120

Marder, V.J. und R.N. Shulman (1969b):
High molecular weight derivatives of human fibrinogen produced by plasmin: II. Mechanism of their antikoagulant activity.
J. Biol. Chem. 244, 2120-2124

Marder, V.J. und R.N. Shulman (1971):
Detection of serum fibrinogen and fibrin degradation products.
Am. J. Med. 51, 71-82

McKay, C.L. (1965):
DIC.
Verlag Harper and Row, New York, USA

McKay, C.L. und S.S.Shapiro (1967):
An electron microscope study of endotoxin shock in rhesus monkeys.
Surg. Gynec. Obstet. 125, 825-832

Merksey, C. (1972):
Defibrination syndrome.
in: Human blood coagulation, hemostasis and thrombosis.
Blackwell Scientific Publications, Oxford, 444-475

Meyers, K., S. Redd, M. Keck, M. Clem, W. Bayly (1982):
Circulating endotoxinlike substances and altered hemostasis in horses with gastrointestinal disorders: an interim report.
Am. J. Vet. Res. 43 (12), 2233-2238

Miller, W.R., J.T. Willson, T.S. Eliot (1976):
Blood changes in the dog following trauma.
Angiology 10, 375-381

Mosesson, M.W. (1973):
The fibrinolytic pathway of fibrinogen catabolism.
Thromb. Res. 2, 185

Müller-Berghaus, M., E. Bohn, W. Höbel (1976):
Activation of intravascular coagulation by endotoxin: the significance of granulocytes and platelets.
Brit. J. Haemat. 33, 220-221

de Nicola, P. (1959):
Untersuchungen über die Artspezifität der Blutgerinnung der Säugetiere.
Schweiz. Med. Wschr. 39/40, 10-12

Niewiarowski, S. und Z. Latallo (1958):
Comparative studies of the fibrinolytic system.
Vortrag auf dem IV. Internationalen Kongress für Biochemie, Wien

Oehler, G. und Th. Eckhardt (1981):
Labordiagnostische Möglichkeiten bei Verbrauchskoagulopathie.
Lab. Med. 5, 204-210

Ohler, W.G. (1973):
Blutstillungs- und Blutgerinnungsstörungen.
Verlag Witzrock, Baden-Baden

O'Rourke, L., B.F. Feldman, R.K. Ito (1981):
Coagulation, fibrinolysis and kinin generation in adult cats.
Am. J. Vet. Res. 43 (8), 1478-1481

Osbaldiston, G.W., E.G. Stove, P.R. Griffith (1970):
Blood coagulation: comparative studies in dogs, cats, horses and cattle.
Brit. Vet. J. 126, 512-521

Owen, C.A., H.A. Cooper, E.J. Bowie (1971):
Increased fibrinolytic split products in normal dog serum.
Proc. soc. exper. Biol. Med. 138, 73-74

Remmele, E. und D. Loew (1973):
Pathophysiologie der Thrombozyten im Schock.
Klin. Wschr. 51, 3-9

Rodriguez-Erdman, F. (1964):
Study on the pathogenesis of the generalised Shwartzman reaction.
Thromb. Diath. Haemorrh. 42, 452-461

Rodriguez-Erdman, F. (1965):
Bleeding due to increased intravascular coagulation.
New Engl. J. Med. 273, 1370-1378

Róka, L. (1975):
Pathophysiologie und Diagnose von Gerinnungsstörungen.
Ärztl. Lab. 21, 286-291

Rolle, M. und A. Mayr (1978):
Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre, 4. Auflage.
F. Enke Verlag, Stuttgart

Rutherford, R.B., R.L. West, R.M. Hardaway (1966):
Coagulation changes during experimental hemorrhagic shock.
Annals Surg. 164 (2), 203-214

Salmon, J. und H.G. Downie (1971):
Pathogenesis of the intravascular coagulation syndrome induced by immunological reaction.
Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 45, 161-170

v. Schaewen, H. (1973):
Zwei Fälle von Verbrauchskoagulopathie bei akuter Hepatitis des Hundes.
Kleintierpraxis 18 (4), 111-114

Schalm, O.W., N.C. Jain, E.J. Carroll (1975):
Veterinary Hematology.
Verlag Lea und Fiebiger, New York, USA

Schneider, C.L. (1961):
Fibrin embolism with defibrination as one of the endresults of placenta abruptio.
Surg. Gynec. Obstet. 92, 27-34

Sefrin, P., D. Brunswig, A. Seyboldt (1977):
Untersuchungen zur Dynamik der Blutgerinnungsstörungen beim traumatisch-hämorrhagischen Schock.
Chirurg 48, 227-231

Sharp, A.A. (1977):
Diagnosis and management of DIC.
Brit. Med. Bull. 33, 265-272

Sherry, S., A.P. Fletcher, N. Alkajaersig (1959):
Fibrinolysis and fibrinolytic activity in man.
Physiol. Rev. 39, 343

Slappendel, R.J., C.E.M. de Matt, A. Rijberk, C. v.Arkel (1970):
Spontaneous consumption coagulopathy in a dog with thyroid cancer.
Thromb. Diath. Haemorrh. 24, 129-135

Spero, J.A., J.H. Lewis, U. Hasiba (1980):
Disseminated intravascular coagulation: findings in 346 patients.
Throm. Haemost. 43,28-33

Stewart, A. und D. McDougall (1981):
Assay for fibrinogen/fibrin degradation products in canine urine.
Vet. Res. 109, 179-180

Sumi, H., M. Maruyama, T. Yonda, H. Mihara (1983):
Activation of plasma fibrinolysis after intrarectal administration of high molecular weight urokinase and its derivatives.
Acta Haemat. 70, 289-295

Testfibel: Blutgerinnung (1977):
Staphylokokken Clumping Test.
Firma Boehringer, Mannheim

Theilen, G. und B.R. Madewell (1979):
Veterinary Cancer Medicine.
Verlag Lea und Fiebiger, New York, USA

Theiss, W., F. Asbeck, A. Kriessmann, G. Trübestein, K. Knoch, C.A.M. de Swart, G.A. Marbert, J.C.W. van de Loo (1983):
Systemic fibrinolytic activity and inhibitor levels during treatment of deep vein thrombosis with urokinase and streptokinase.
Throm. Haemost. 50 (3), 664-668

University of Davis, Veterinary Medical Clinic (1980):
Normal blood values in dogs, cats, horses and cattle.
Publication of the Veterinary Medical Teaching Hospital, Davis, Calif., USA

Walter, E. (1975):
Biomathematik für Mediziner.
Teubner Taschenbuch Verlag, Stuttgart

Weiss, R.C., W.J. Dodds, F.W. Scott (1980):
DIC in experimentally induced feline peritonitis.
Am. J. Vet. Res. 41 (5), 663-672

Yoshioka, K., H. Mijata, S. Maki (1981):
Fibrinogen and fibrin derivatives in serum of sick and normal children.
Throm. Res. 22, 25-32

VIII. Lebenslauf

Ich, Dorothea Anna Katharina Hiller, geb. Huber, wurde am 11. August 1957 in Erdweg bei Dachau als erstes Kind des Holzwerkbesitzers Andreas Huber und seiner Frau Thea, geb. Staffler, geboren.
Von 1963 bis 1967 besuchte ich die Volksschule in Walkertshofen bei Dachau. Von 1967 an war ich im Neusprachlichen Gymnasium in Dachau, wo ich 1976 mit dem Abitur abschloß.
Im Wintersemester 1976/77 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Tiermedizin.
Am 13. Mai 1982 legte ich dort das Staatsexamen ab.
Die Approbation erhielt ich am 8. Juni 1982.
Meine Eheschließung mit dem Dipl.-Ing. (FH) Thomas Hiller erfolgte am 25. Mai 1984.